

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2926335号

(45) 発行日 平成11年(1999) 7 月28日

(24) 登録日 平成11年(1999) 5 月14日

(51) Int.Cl.⁹

識別記号

F I

A 6 1 K 31/55

A E R

A 6 1 K 31/55

A E R

// C 0 7 D 223/16

C 0 7 D 223/16

A

401/12

2 2 3

401/12

2 2 3

403/12

2 2 3

403/12

2 2 3

417/12

2 2 3

417/12

2 2 3

請求項の数 6 (全 76 頁)

(21) 出願番号 特願平10-166654

(22) 出願日 平成10年(1998) 6 月15日

(65) 公開番号 特開平11-60488

(43) 公開日 平成11年(1999) 3 月 2 日

審査請求日 平成10年(1998) 6 月16日

(31) 優先権主張番号 特願平9-155614

(32) 優先日 平 9 (1997) 6 月13日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(73) 特許権者 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地

(72) 発明者 小川 英則

徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬西ノ越
25番地の18

(72) 発明者 近藤 一見

徳島県板野郡松茂町中喜来字稲本55番地
の11

(72) 発明者 篠原 友一

徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜140番
地

(72) 発明者 菅 慶三

徳島県徳島市川内町金岡 5 番地の 2

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外10名)

審査官 塚中 直子

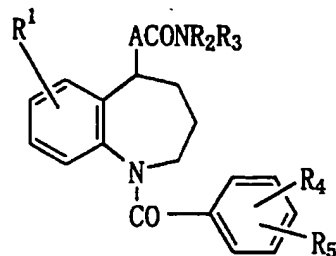
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】



【式中 R¹は水素原子又はハロゲン原子を示す。Aは低級アルキレン基を示す。R²及びR³は、同一又は異なつて、水素原子、低級アルコキシ基、置換基として低級ア

ルコキシ基を有することのある低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基、カルバモイル基置換低級アルキル基、チアソリル基、フェノキシ低級アルキル基、ピリジル基、ピリジル低級アルキル基、イミダゾリル低級アルキル基、又は置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基を示す。またこのR²及びR³は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して5～7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい。R⁴は水素原子、低級アルキル基、水酸基、置換基として低級アルカノイル基を有することのあるアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。R

⁵は基-NHR⁶ (R⁶は低級アルキル基を示す) 又はピロリジニル基を示す。但し、R⁵がピロリジニル基を示す場合には、R²及びR³は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基であってはならない。また、R⁵が基-NHR⁶ (R⁶は低級アルキル基を示す) を示す場合には、R²及びR³は水素原子又は低級アルキル基であってはならないし、またR²及びR³が結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して5～7員の飽和複素環 (該複素環上には低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基が置換していてもよい。) を形成してはならない。) で表されるベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物。

【請求項2】 R¹が水素原子であり、R²及びR³が異なって水素原子又は低級アルキル基、又はR²及びR³がこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく形成される5～7員環の飽和複素環 (該複素環上には、低級アルキル基が置換していてもよい) であり、R⁴がハロゲン原子又は低級アルキル基である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 R⁴が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり、R⁵がピロリジニル基であり、R²及びR³が同一又は異なって水素原子又は置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基であるか、又はR²及びR³が結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して形成される5～7員の飽和複素環 (該複素環上には低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい) である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】 請求項1に記載のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有するパソプレシン作働用医薬組成物。

【請求項5】 ベンゾアゼピン誘導体及びその塩が5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン、(5S)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及び(5R)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン並びにこれらの塩から選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】 ベンゾアゼピン誘導体及びその塩が5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン、(5

S)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及び(5R)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン並びにこれらの塩から選ばれる少なくとも1種である請求項4に記載のパソプレシン作働用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】 本発明は、医薬組成物に関する。

【0002】

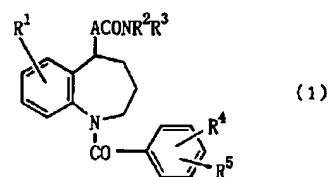
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、医薬組成物を提供することを課題とする。

【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明の医薬組成物は、文献未記載の新規化合物であって、下記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有するものである。

【0004】

【化2】



【0005】 [式中R¹は水素原子又はハロゲン原子を示す。Aは低級アルキレン基を示す。R²及びR³は、同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシ基、置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基、カルバモイル基置換低級アルキル基、アダマンチル基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、チアゾリル基、フェノキシ低級アルキル基、ピリジル基、ピリジニル低級アルキル基、イミダゾリル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基を示す。またこのR²及びR³は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して5～7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい。R⁴は水素原子、低級アルキル基、水酸基、置換基として低級アルカノイル基を有することのあるアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。R⁵は基-

NHR⁶ (R⁶は低級アルキル基を示す)又はピロリジニル基を示す。]

上記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体は、優れたバソプレシン拮抗作用、オキシトシン拮抗作用、バソプレシン作動作用等を有し、バソプレシン拮抗剤、オキシトシン拮抗剤、バソプレシン作動剤等として有用である。

【0006】本発明化合物を有効成分とするバソプレシン拮抗剤は、例えば血管拡張作用、血圧降下作用、肝糖放出抑制作用、メサングウム細胞増殖抑制作用、水利尿作用、血小板凝集抑制作用、嘔吐抑制作用、尿排泄促進作用、第VIII因子分泌抑制作用、心機能亢進作用、メサングウム細胞収縮抑制作用、肝糖新生抑制作用、アルドステロン分泌抑制作用、エンドセリン産生抑制作用、レニン分泌調節作用、記憶調節作用、体温調節作用、プロスタグランジン産生調節作用等を有し、血管拡張剤、降圧剤、水利尿剤、血小板凝集抑制剤、尿排泄促進剤、抗心不全剤、抗腎不全剤等として有用であり、高血圧、浮腫、腹水、心不全、腎機能障害、バソプレシン分泌異常症候群(SIADH)、肝硬変、低ナトリウム血症、低カリウム血症、糖尿病、循環不全、動揺病、水代謝障害、腎不全、各種虚血性疾患等の予防及び治療に有効である。更に本発明の化合物は、副作用が少なく、薬効の持続時間が長いという特徴を有している。

【0007】本発明化合物を有効成分とするオキシトシン拮抗剤は、例えば子宮平滑筋収縮抑制作用、乳汁放出抑制作用、プロスタグランジン合成及び放出抑制作用、血管拡張作用を有し、オキシトシン関連疾患、特に早期分娩、帝王切開前の出産の阻止、月経困難等の予防乃至治療に有効である。

【0008】本発明化合物を有効成分とするバソプレシン作動剤は、様々な排尿障害、大量尿又は出血状態に有用であり、頻尿、尿崩症、尿失禁、遺尿症特に夜尿症、自然発生性出血、血友病、von Willebrand病、尿毒症、先天的又は後天的血小板機能障害、外傷性及び手術時出血、肝硬変等の診断、予防乃至治療に有効である。

【0009】(1)本発明によれば、R¹が水素原子である上記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0010】(2)本発明によれば、R¹がハロゲン原子である上記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0011】(3)本発明によれば、R²及びR³が、同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシ基、置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル

基、カルバモイル基置換低級アルキル基、アダマンチル基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、チアゾリル基、フェノキシ低級アルキル基、ピリジル基、ピリジル低級アルキル基、イミダゾリル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基である上記(1)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0012】(4)本発明によれば、R²及びR³が、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して5~7員の飽和複素環(該複素環上には低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい)を形成するものである上記(1)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0013】(5)本発明によれば、R²及びR³が、同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシ基、置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基、カルバモイル基置換低級アルキル基、アダマンチル基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、チアゾリル基、フェノキシ低級アルキル基、ピリジル基、ピリジル低級アルキル基、イミダゾリル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基である上記(2)のベンゾアゼピン誘導体又はその塩が提供される。

【0014】(6)本発明によれば、R²及びR³が、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して5~7員の飽和複素環(該複素環上には低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい)を形成するものである上記(2)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0015】(7)本発明によれば、R⁵が基-NHR⁶(R⁶は低級アルキル基)である上記(3)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0016】(8)本発明によれば、R⁵がピロリジニル基である上記(3)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0017】(9)本発明によれば、R⁵が基-NHR⁶(R⁶は低級アルキル基)である上記(4)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0018】(10) 本発明によれば、R⁵がピロリジニル基である上記(4)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0019】(11) 本発明によれば、R⁵が基-NH R⁶ (R⁶は低級アルキル基)である上記(5)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0020】(12) 本発明によれば、R⁵がピロリジニル基である上記(5)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0021】(13) 本発明によれば、R⁵が基-NH R⁶ (R⁶は低級アルキル基)である上記(6)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0022】(14) 本発明によれば、R⁵がピロリジニル基である上記(6)のベンゾアゼピン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0023】(15) 本発明によれば、5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0024】(16) 本発明によれば、(5S)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0025】(17) 本発明によれば、(5R)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及びその塩から選ばれる少なくとも1種を含有する医薬組成物が提供される。

【0026】

【発明の実施の形態】 本明細書において示される各基はより具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0027】ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【0028】低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0029】低級アルコキシ基としては、例えばメトキ

シ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0030】置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシメチル、3-メトキシプロピル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、3-エトキシプロピル、4-エトキシブチル、5-イソプロポキシペンチル、6-プロポキシヘキシル、1, 1-ジメチル-2-ブトキシエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシプロピル、2-ペンチルオキシエチル、ヘキシルオキシメチル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0031】水酸基置換低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0032】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基としては、例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、1, 1-ジメチル-2-アミノエチル、2-メチル-3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、1-エチルアミノエチル、2-プロピルアミノエチル、3-イソプロピルアミノプロピル、4-ブチルアミノブチル、5-ペンチルアミノペンチル、6-ヘキシルアミノヘキシル、ジメチルアミノメチル、2-ジエチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル、(N-エチル-N-プロピルアミノ)メチル、2-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)エチル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0033】カルバモイル基低級アルキル基としては、例えばカルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、1-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、4-カルバモイルブチル、5-カルバモイルペンチル、6-カルバモイルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-カルバモイルエチル、2-メチル-3-カルバモイルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝

鎖状アルキル基であるカルバモイルアルキル基を例示できる。

【0034】アダマンチル基置換低級アルキル基としては、例えばアダマンチルメチル、2-アダマンチルエチル、1-アダマンチルエチル、3-アダマンチルプロピル、4-アダマンチルブチル、5-アダマンチルペンチル、6-アダマンチルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-アダマンチルエチル、2-メチル-3-アダマンチルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるアダマンチルアルキル基を例示できる。

【0035】低級アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルホニル基を挙げることができる。

【0036】フェノキシ低級アルキル基としては、例えばフェノキシメチル、2-フェノキシエチル、1-フェノキシエチル、3-フェノキシプロピル、4-フェノキシブチル、5-フェノキシペンチル、6-フェノキシヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェノキシエチル、2-メチル-3-フェノキシプロピル、ジフェノキシメチル、2, 2-ジフェノキシエチル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり、フェノキシ基を1~2個有するアルキル基を挙げることができる。

【0037】ピリジル低級アルキル基としては、例えば(4-ピリジル)メチル、1-(3-ピリジル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、3-(2-ピリジル)プロピル、4-(3-ピリジル)ブチル、5-(4-ピリジル)ペンチル、6-(2-ピリジル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(3-ピリジル)エチル、2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピリジルアルキル基を挙げることができる。

【0038】イミダゾリル低級アルキル基としては、例えば(2-イミダゾリル)メチル、1-(4-イミダゾリル)エチル、2-(5-イミダゾリル)エチル、3-(1-イミダゾリル)プロピル、4-(1-イミダゾリル)ブチル、5-(2-イミダゾリル)ペンチル、6-(1-イミダゾリル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(4-イミダゾリル)エチル、2-メチル-3-(5-イミダゾリル)プロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるイミダゾリルアルキル基を挙げることができる。

【0039】フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基としては、例えば、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-

フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジブロモフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0040】置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基としては、例えばイミダゾリル、1-メチルイミダゾリル、2-エチルイミダゾリル、4-プロピルイミダゾリル、5-ブチルイミダゾリル、1-ペンチルイミダゾリル、2-ヘキシルイミダゾリル、1, 5-ジメチルイミダゾリル、1, 4, 5-トリメチルイミダゾリル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるイミダゾリル基を例示できる。

【0041】 R^2 及び R^3 が結合する窒素原子と共に、窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して形成する5~7員環の飽和複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、ホモピペラジニル基等を例示できる。

【0042】低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0043】フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル、2, 2-ジフェニルエチル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり、フェニル基を1~2個有するアルキル基を挙げることができる。

【0044】低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基なる群から選ばれた基が置換した上記複素環基としては、例えば、4-メチルピペラジニル、3, 4-ジメチルピペラジニル、3-エチルピロリジニル、2-プロピルピロリジニル、1-メチルピロリジニル、3, 4, 5-トリメチルピペリジニル、4-ブチルピペリジニル、3-ペンチルモルホリノ、4-エチルホモピペラジニル、4-メチルホモピペラジニル、4-ヘキシルピペラジニル、4-ジフェニルメチルピペラジニル、4-ベンジルピペラジニル、3-メチル-4-ベンジルピペラジニル、3-(2-フェニルエチル)ピロリジニル、2-(1-フェニルエチル)ピロリジニル、4-(3-フェニルプロピル)ピペリジニル、3-(4-フェニルブチ

ル) モルホリノ、3-(5-フェニルペンチル) ピペリジニル、4-(6-フェニルヘキシル) ピペラジニル等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及びアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり、フェニル基を1~2個有するアルキル基なる群から選ばれた基が1~3個置換した上記複素環基を例示できる。

【0045】低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基が挙げられる。

【0046】置換基として低級アルカノイル基を有することのあるアミノ基としては、例えばアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンタノイルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ヘキサノイルアミノ基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を有することのあるアミノ基を例示できる。

【0047】フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基としては、例えば、フェニルスルホニル、2-メチルフェニルスルホニル、3-メチルフェニルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、2-エチルフェニルスルホニル、3-プロピルフェニルスルホニル、4-ブチルフェニルスルホニル、2-ペンチルフェニルスルホニル、3-ヘキシルフェニルスルホニル、2, 3-ジメチルフェニルスルホニル、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基を例示できる。

【0048】本発明の一般式(1)のベンゾアゼピン誘導体には、下記の種々の態様の化合物が包含される。

【0049】(1) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時に水素原子を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0050】(2) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時に低級アルコキシ基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0051】(3) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時に置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0052】(4) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時に水酸基置換低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0053】(5) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時に置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0054】(6) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時にカルバモイル基置換低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0055】(7) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時にアダマンチル基置換低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0056】(8) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時に低級アルキルスルホニル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0057】(9) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時にピリジル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0058】(10) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時にピリジル低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0059】(11) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時にイミダゾリル低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0060】(12) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時にフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0061】(13) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で

【0069】(21) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なって水素原子又はピリジル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基 $-NHR^6$ (R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0077】(29) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なって低級アルコキシ基又はカルバモイル基置換低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0115】(67) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってカルバモイル基置換低級アルキル基又はピリジル低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基 $-NHR^6$ (R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0123】(75) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってアダマンチル基置換低級アルキル基又はフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼビ

【0131】(83) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってピリジル基又はイミダゾリル低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基 $-NHR^6$ (R^6 は低級アルキル基を示

【0139】(91) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってフェニル環上にハロゲン原子を有すること

のあるフェニル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基 $-NHR^6$ (R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0140】(92) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 がこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~7員環の飽和の複素環(該複素環上には、低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基なる群から選ばれた基が置換していてもよい。)を形成し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基 $-NHR^6$ (R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0141】(93) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(1)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0142】(94) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(2)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0143】(95) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(3)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0144】(96) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(4)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0145】(97) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(5)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0146】(98) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(6)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0147】(99) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(7)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0148】(100) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(8)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0149】(101) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(9)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0150】(102) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(10)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0151】(103) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(11)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0152】(104) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(12)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0153】(105) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(13)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0154】(106) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(14)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0155】(107) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(15)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0156】(108) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(16)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0157】(109) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(17)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0158】(110) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(18)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0159】(111) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(19)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0160】(112) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(20)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0161】(113) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(21)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0162】(114) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(22)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基で

【0174】(126) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(34)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0187】(139) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記
(47)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基で

【0199】(151) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(59)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0212】(164) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記
(72)で表される基を示し、 R^5 がヒポリジニル基で

【0224】(176) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(84)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0237】(189) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記
(5)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である

【0249】(201) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(17)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるペンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0262】(214) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記
(30)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子であ

【0274】(226) R^2 , R^3 , R^4 及び R^5 が前記(42)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0287】(239) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(55)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子であ

【0299】(251) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(67)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0312】(264) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(80)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子であ

【0324】(276) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(92)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0337】(289) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記
(105)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子で

【0349】(301) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(117)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0362】(314) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記
(130)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子で

【0374】(326) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(142)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0387】(339) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記
(155)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子で

【0399】(351) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(167)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0412】(364) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記
(180)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子で

【0424】(376) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(284)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0437】(389) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記
(297)で表される基を示し、 R^6 がピロリジニル基

【0449】(401) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(309)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(4 1 5) R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 が前記(3 2 3)で表

式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(449) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(357)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(450) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(358)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(451) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(359)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(452) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(360)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(453) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(361)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(454) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(362)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(455) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(363)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(456) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(364)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(457) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(365)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(458) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(366)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

(459) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(367)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0460】(460) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(368)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0461】(461) 5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン。

【0462】(462) 5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン。

【0463】(463) 5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(4-n-プロピルアミノ-2-メチルベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-

-ベンゾアゼピン。

【0464】(464) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時にチアゾリル基を示し、 R^4 が前記一般式

(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0465】(465) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が同時にフェノキシ低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0466】(466) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なって水素原子又はチアゾリル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0467】(467) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってフェノキシ低級アルキル基又はチアゾリル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0468】(468) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なって低級アルコキシ基又はチアゾリル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0469】(469) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってチアゾリル基又は置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0470】(470) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってチアゾリル基又は水酸基置換低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0471】(471) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってチアゾリル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0472】(472) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってチアゾリル基又はカルバモイル基置換低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表され

【0480】(480) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なって水素原子又はフェノキシ低級アルキル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0488】(488) R^1 が水素原子を示し、 R^2 及び R^3 が異なってフェノキシ低級アルキル基又はピリジル基を示し、 R^4 が前記一般式(1)で表される基を示し、 R^5 が基-NHR⁶(R^6 は低級アルキル基を示す。)である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0498】(498) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(469)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0511】(511) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記
(482)で表される基を示し、 R^5 がヒロリジニル基

【0523】(523) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(465)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0536】(536) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記
(478)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子で

【0548】(548) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(490)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0561】(561) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記
(503)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子で

【0573】(573) R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が前記(515)で表される基を示し、 R^1 がハロゲン原子である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0586】(586) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記
(556) で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基

である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0587】(587) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(557)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0588】(588) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(558)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0589】(589) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(559)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0590】(590) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(560)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0591】(591) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(561)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0592】(592) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(562)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0593】(593) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(563)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0594】(594) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(564)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0595】(595) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(565)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0596】(596) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(566)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0597】(597) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(567)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0598】(598) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(568)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0599】(599) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(569)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0600】(600) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(570)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0601】(601) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(571)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0602】(602) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(572)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0603】(603) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(573)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0604】(604) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(574)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0605】(605) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(575)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0606】(606) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(576)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0607】(607) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(577)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0608】(608) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(578)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0609】(609) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記(579)で表される基を示し、 R^5 がピロリジニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾアゼピン誘導体又はその塩。

【0610】本発明のベンゾアゼピン誘導体のうち、 R^1 が水素原子であり、 R^2 及び R^3 が異なって水素原子又は低級アルキル基、又は R^2 及び R^3 がこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく形成される5～7員環の飽和複素環(該複素環上には、低級アルキル基が置換していてもよい)で

あり、 R^4 がハロゲン原子又は低級アルキル基である化合物が特に好ましい。

【0611】また、本発明の化合物中では、後記反応式-6において示されている一般式(1b)の光学活性なベンゾアゼピン誘導体が好ましい。更に一般式(1b)の化合物の中でも、 R^4 が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基； R^5 がピロリジニル基； R^2 及び R^3 が同一又は異なって水素原子又は置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基であるか、又は R^2 及び R^3 が結合する窒素原子と

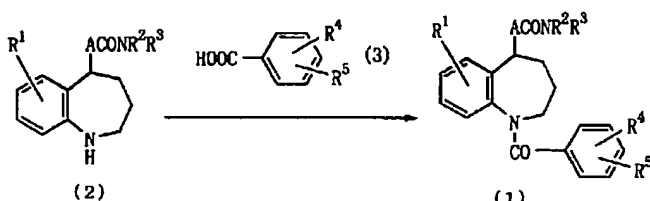
共に窒素原子もしくは酸素原子を介し介することなく互いに結合して形成される5～7員の飽和複素環(該複素環上には低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい)である化合物が特に好ましい。

【0612】本発明の化合物は、種々の方法により製造することができる。

【0613】

【化3】

反応式-1



【0614】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは前記に同じ。〕

反応式-1で示される方法は、一般式(2)のベンゾアゼピン化合物と一般式(3)のカルボン酸とを、通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。酸アミド結合生成反応には公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用できる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(3)にアルキルハロ炭酸エステルを反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(2)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(3)をp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これにアミン(2)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(3)にアミン(2)をジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合反応させる方法、(ニ)その他の方法、例えばカルボン酸(3)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(2)を反応させる方法、カルボン酸(3)と低級アルコールとのエステルにアミン(2)を高温高圧下に反応させる方法、カルボン酸(3)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドにアミン(2)を反応させる方法等を挙げることができる。

【0615】上記混合酸無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のショッテン-バウマン反応と同様の反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(2)と反応させることにより一般式(1)の本発明化合物が製造される。上記ショッテン-バウマン反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、ショッテン-バウマン反応に慣用の化合物例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1-メチル-2-ピ

ロリジノン(NMP)、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20～100℃程度、好ましくは0～50℃程度に行なわれ、反応時間は5分～10時間程度、好ましくは5分～2時間程度である。得られた混合酸無水物とアミン(2)との反応は通常-20～150℃程度、好ましくは10～50℃程度に行なわれ、反応時間は5分～10時間程度、好ましくは5分～5時間程度である。混合酸無水物法は一般に溶媒中に行なわれる。用いられる溶媒としては混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、p-クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又は之等の混合溶媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロ炭酸エステルとしては例えばクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル、ピバロイルクロリド等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(3)、アルキルハロ炭酸エステル及びアミン(2)の使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、アミン(2)に対してアルキルハロ炭酸エステル及びカルボン酸(3)はそれぞれ

1～1.5倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

【0616】また前記その他の方法(二)の内、カルボン酸ハライドにアミン(2)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショッテンーバウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。また用いられる溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、水等を例示できる。アミン(2)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択でき、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常-20～180℃程度、好ましくは0～150℃程度にて行なわれ、一般に5分～

30時間程度で反応は完結する。

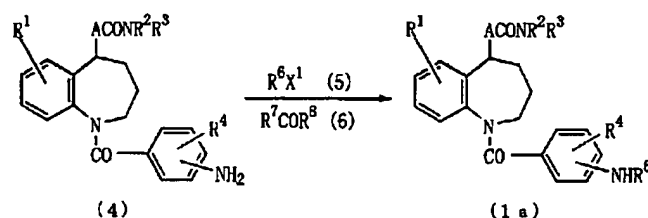
【0617】更に上記反応式-1に示すアミド結合生成反応は、カルボン酸(3)とアミン(2)とを、フェニルホスフィン-2, 2'-ジチオジピリジン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホリドクロリド、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

【0618】該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(2)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20～150℃程度、好ましくは0～100℃程度付近にて行なわれ、一般に5分～30時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びカルボン酸(3)の使用量はアミン(2)に対して夫々少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～2倍モル量程度使用するのがよい。

【0619】

【化4】

反応式-2



【0620】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及びAは前記に同じ。 X^1 はハロゲン原子を示す。 R^7 及び R^8 はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を示す。〕化合物(4)と化合物(5)の反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行なわれる。用いられる不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、

N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ

【4. 3. 0】ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ【5. 4. 0】ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ【2. 2. 2】オクタン (DABCO)等の有機塩基等を挙げることができる。化合物(4)と化合物(5)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～10倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0～200℃程度、好ましくは0～170℃程度にて行なわれ、一般に30分～75時間程度で反応は終了する。該反応系内には沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化合物、銅粉等を添加してもよい。

【0621】化合物(4)と化合物(6)との反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、還元剤の存在下に行なわれる。ここで使用される溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、ギ酸、酢酸、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグリム、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素

類、又は之等の混合溶媒を例示できる。還元剤としては例えばギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸ナトリウム等の脂肪酸アルカリ金属塩、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の水素化還元剤、パラジウム黒、パラジウム炭素、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル等の接触還元剤等を例示できる。

【0622】還元剤としてギ酸を使用する場合、反応温度は通常室温～200℃程度、好ましくは50～150℃程度付近が適当であり、反応は1～10時間程度にて終了する。ギ酸の使用量は化合物(4)に対して大過剰量使用するのがよい。

【0623】また水素化還元剤を使用する場合、反応温度は通常-30～100℃程度、好ましくは0～70℃程度が適当であり、30分～12時間程度で反応は完結する。還元剤の使用量は、化合物(4)に対して通常等モル～20倍モル量程度、好ましくは1～6倍モル量程度とするのがよい。特に還元剤として水素化アルミニウムリチウムを使用する場合、溶媒としてジエチルエーテ

ル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を使用するのが好ましい。

【0624】更に接触還元剤を用いる場合は、通常常圧～20気圧程度、好ましくは常圧～10気圧程度の水素雰囲気中で、又はギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、抱水ヒドラジン等の水素供与剤の存在下で、通常-30～100℃程度、好ましくは0～60℃程度の温度で反応を行なうのがよく、通常1～12時間程度で反応は終了する。接触還元剤の使用量としては化合物

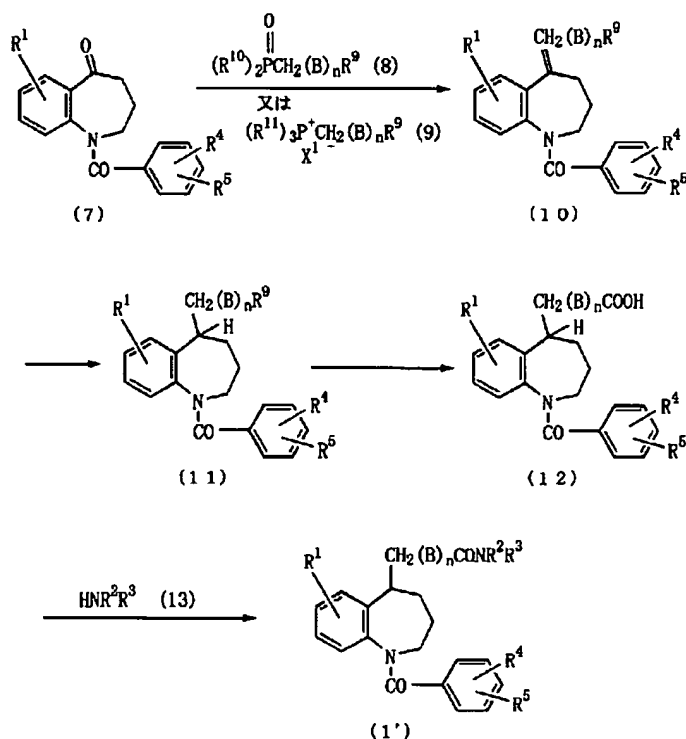
(4)に対して通常0.1～40重量%、好ましくは1～20重量%程度とするのがよい。水素供与剤の使用量としては化合物(4)に対して通常大過剰量とするのがよい。

【0625】また化合物(6)の使用量としては化合物(4)に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～大過剰量とするのがよい。

【0626】

【化5】

反応式-3



【0627】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びX¹は前記に同じ。R⁹は低級アルコキシカルボニル基を示す。R¹⁰は低級アルコキシ基を示す。Bは低級アルキレン基を示す。nは0又は1を示す。R¹¹はフェニル基を示す。〕

化合物(7)と化合物(8)又は化合物(9)との反応は塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行なわれる。

用いられる塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコラート類、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイ

ソプロピルアミド等のアルキル及びアリーリチウム又はリチウムアミド類、ピリジン、ピペリジン、キノリン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基等を例示できる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用できるが、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、n-ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン等のアミン類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられる。化合物(7)と化合物(8)又は化合物(9)との使用割合としては、特に限定されるものではないが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。反応温度は、通常-80～150℃、好ましくは-80～120℃付近とするのがよく、一般に0.5～15時間程度で反応は終了する。

【0628】化合物(10)を化合物(11)に導くには、還元反応を適用することができる。この還元反応には、種々の方法が適用でき、例えば適当な溶媒中触媒の存在下、接触水素添加することにより行ない得る。使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒又は之等の混合溶媒等が挙げられる。また使用される触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。触媒は、原料化合物に対して一般に0.02～1倍量程度用いるのがよい。反応温度は通常-20～100℃付近、好ましくは0～70℃付近、水素圧は通常1～10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5～20時間程度で終了する。

【0629】上記還元反応条件を利用できるが、好ましくは水素還元剤を用いる還元法が好適に利用される。用いられる水素還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、ジボラン等が挙げられ、その使用量は、通常化合物(10)に対して少なくとも0.1倍モル、好ましくは0.1倍モル～10倍モルの範囲である。この還元反応は、通常適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類、ジメチルホルムアミド又はこれ

らの混合溶媒等を用い、通常約-60～50℃、好ましくは-30℃～室温にて、約10分間～5時間程度で行なわれる。なお、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを用いた場合には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水の溶媒を用いるのがよい。

【0630】上記還元反応で水素還元剤を用いる還元法を利用するときには、該反応系内に塩化ニッケル等の金属ハロゲン化物を加えると反応は有利に進行する。

【0631】また金属マグネシウム-メタノールを用いて化合物(10)を還元することによっても、化合物(11)に導くことができる。この反応は、通常0～50℃、好ましくは0℃～室温付近にて行なわれ、一般に1～10時間程度で反応は完結する。金属マグネシウムは、化合物(10)に対して通常等モル～10倍モル、好ましくは2～7倍モル量使用するのがよい。

【0632】化合物(11)を化合物(12)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下に実施することができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、之等の混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に10分～25時間程度で終了する。

【0633】また化合物(12)は、化合物(11)を、適当な溶媒中、ジメチルスルフィド-塩化アルミニウム等のジアルキルスルフィド-ルイス酸の存在下に処理することによっても製造される。溶媒としては、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応で用いられる溶媒をいずれも使用できる。この処理は、通常0～70℃、好ましくは0～50℃付近で、1～10時間行なえばよい。

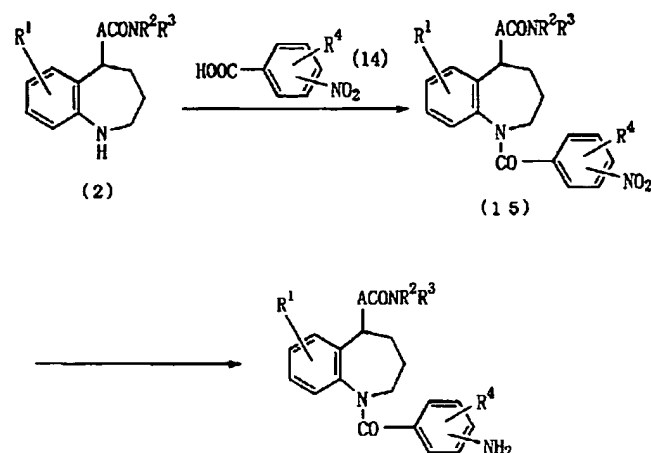
【0634】化合物(12)と化合物(13)との反応は前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の条件下に行なわれることができる。

【0635】上記において、出発原料として用いられる化合物(4)は、例えば下記反応式-4に示す方法に従い容易に製造され得る。

【0636】

【化6】

反応式-4



【0637】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びAは前記に同じ。〕

化合物(2)と化合物(14)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の条件下に行なわれることができる。

【0638】化合物(15)を化合物(4)に導く反応は、例えば(1)適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元するか又は(2)適当な不活性溶媒中、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物、アンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いて還元することにより行なわれる。

【0639】(1)の還元触媒を用いる場合、使用される溶媒としては例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、使用される接触還元触媒としては例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。触媒は出発原料に対して一般に0.02~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は通常-20~150℃付近、好ましくは0~100℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~10時間程度で終了する。また該反応には塩酸等の酸を添加してもよい。

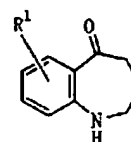
【0640】また(2)の方法を用いる場合、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉱酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、ア

ンモニウム水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。使用される不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等を例示できる。上記還元反応の条件としては、用いられる還元剤によって適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合、有利には0~80℃付近、0.5~10時間程度反応を行なうのがよい。還元剤は、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル~5倍モル量用いられる。

【0641】また本発明で出発原料として用いられる化合物(7)は、原料化合物として一般式

【0642】

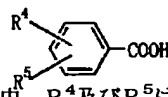
【化7】



【0643】〔式中、 R^1 は前記に同じ。〕で表される化合物と一般式

【0644】

【化8】

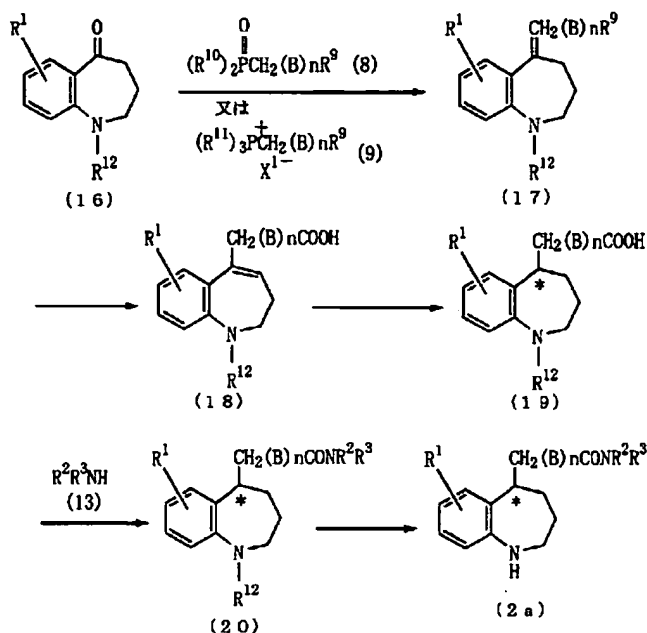


【0645】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。〕で表される化合物とを用い、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の条件下に反応させることにより容易に製造され得る。

【0646】

【化9】

反応式-5



【0647】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 B 及び n は前記に同じ。 R^{12} はフェニル環上に低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基を示す。〕

化合物(16)と化合物(8)又は化合物(9)との反応は、塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウム t -ブトキシド等の金属アルコラート類、メチルリチウム、 n -ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のアルキル及びアリールリチウム又はリチウムアミド類、ピリジン、ピペリジン、キノリン、トリエチルアミン、 N 、 N -ジメチルアニリン等の有機塩基等を例示できる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用できるが、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、 n -ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ピリジン、 N 、 N -ジメチルアニリン等のアミン類、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられる。化合物(16)と化合物(8)又は化合物(9)との使用割合としては、特に限定されるものではないが、通常前者に対して後者を

少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。反応温度は、通常 $-80 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-80 \sim 120^\circ\text{C}$ 付近とするのがよく、一般に0.5～1.5時間程度で反応は終了する。

【0648】化合物(17)を化合物(18)に導く反応は、適当な溶媒中塩基性化合物の存在下に行なうことができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。この中でメタノールが特に好ましい。塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温～ 150°C 程度、好ましくは室温～ 100°C 程度にて好適に進行し、一般に1分～2.5時間程度で終了する。

【0649】化合物(18)を化合物(19)に導くには、還元反応を適用することができる。この還元反応には、種々の方法が適用でき、例えば適当な溶媒中触媒の存在下、接触水素添加することにより行ない得る。使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、ジクロロメタン、クロロホル

ム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。また使用される触媒としては、例えば下記 (a) ~ (l) に示す化合物等が挙げられる。

【0650】 (a) Y- (S) -BINAP ((S) -BINAP; (S) -2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1' -ビナフチル)

(b) Y- (R) -BINAP

(c) Y- (S) -H₈-BINAP ((S) -H₈-BINAP; (S) -2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8' -オクタヒドロ-1, 1' -ビナフチル)

(d) Y- (R) -H₈-BINAP

(e) Y- (R) - (S) -BPPFA ((R) - (S) -BPPFA; (R) -N, N-ジメチル-1- [(S) -1', 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルアミン)

(f) Y- (+) -DIOP ((+) -DIOP; (+) -2, 3-オ-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン)

(g) Y- (-) -NORPHOS ((-) -NORPHOS; (2R, 3R) - (-) -2, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) -ビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-5-エン)

(h) Y- (S, S) - (CHIRAPHOS ((S, S) -CHIRAPHOS; (2S, 3S) - (-) -ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン)

(i) Y- (S, S) -ET-DUPHOS ((S, S) -ET-DUPHOS; (+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチルホスホラノ) ベンゼン)

(j) Y- (S) -PYBOX ((S) -PYBOX; 2, 6-ビス ((4S) -イソプロピル-2-オキサゾリン-2-イル) ピリジン)

(k) Y- (+) -NORPHOS ((+) -NORPHOS; (2S, 3S) - (+) -2, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) -ビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-5-エン)

(l) Y- (R, R) -ET-DUPHOS ((R, R) -ET-DUPHOS; (-) -1, 2-ビス ((2R, 5R) -2, 5-ジエチルホスホラノ) ベンゼン)。

【0651】 上記 (a) ~ (l) において、Yとしては、Ru (II)、Rh (I) 等の遷移金属が挙げられ、これらの金属には、塩素原子等のハロゲン原子、基-O R¹¹ (R¹¹は低級アルカノイル基を示す。)、シクロオクタジエン等のシクロアルケニル基、ベンゼン等がそれぞれの配位能力に応じて配位していてもよい。

【0652】 上記触媒は、原料化合物に対して一般に

0.001~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は通常-20~100℃付近、好ましくは室温~100℃付近、水素圧は通常1~150気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~50時間程度で終了する。

【0653】 上記還元反応によれば、用いた触媒の立体構造により、(S)-光学異性体である化合物(19)及び(R)-光学異性体である化合物(19)のどちらか一方の化合物が立体選択的に、安全かつ簡便な操作により、しかも緩和な条件下に高収率、高純度で製造される。

【0654】 化合物(19)と化合物(13)との反応は通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。酸アミド結合生成反応には公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用できる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(19)にアルキルハロ炭酸エステルを反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(13)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(19)をp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これにアミン(13)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(19)にアミン(13)をジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合反応させる方法、

(ニ)その他の方法、例えばカルボン酸(19)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(13)を反応させる方法、カルボン酸(19)と低級アルコールとのエステルにアミン(13)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(19)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドにアミン(13)を反応させる方法等を挙げることができる。

【0655】 上記混合酸無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のショッテン-バウマン反応と同様の反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(13)と反応させることにより一般式(20)の化合物が製造される。上記ショッテン-バウマン反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、ショッテン-バウマン反応に慣用の化合物例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20~100℃程度、好ましくは0~50℃程度において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度である。得られた混合酸無水物とアミン(13)

との反応は通常 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $10\sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度において行なわれ、反応時間は5分 ~ 10 時間程度、好ましくは5分 ~ 5 時間程度である。混合酸無水物法は一般に溶媒中で行なわれる。用いられる溶媒としては混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、*p*-クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロ炭酸エステルとしては例えばクロロ蟻酸メチル、プロモ蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、プロモ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル、ピバロイルクロリド等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(19)、アルキルハロ炭酸エステル及びアミン(13)の使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、カルボン酸(19)に対してアルキルハロ炭酸エステル及びアミン(13)はそれぞれ1 ~ 1.5 倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

【0656】また前記その他の方法(二)の内、カルボン酸ハライドにアミン(13)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショッテンバウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等又はこれらの混合物等を例示できる。また用いられる溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、水等を例示できる。カルボン酸ハライドとアミン(13)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択でき、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル ~ 5 倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常 $-20\sim 180^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 程度にて行なわれ、一般に5分 ~ 30 時間程度で反応は完結する。

【0657】更に上記反応式-1に示すアミド結合生成反応は、カルボン酸(19)とアミン(13)とを、フ

ェニルホスフィン-2, 2'-ジチオジピリジン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリデート、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

【0658】該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(13)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度付近にて行なわれ、一般に5分 ~ 30 時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びアミン(13)の使用量はカルボン酸(19)に対して夫々少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル ~ 5 倍モル量程度とするのがよい。

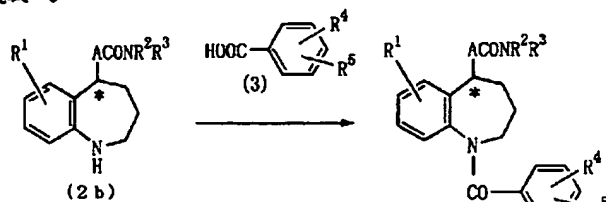
【0659】化合物(20)を化合物(2a)に導く反応は、適当な溶媒中化合物(20)に金属マグネシウムを作用させることにより行われる。ここで使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。金属マグネシウムの使用量は、化合物(20)に対して通常大過剰量、好ましくは5 ~ 20 倍モル量とするのがよい。該反応は、通常室温 $\sim 120^{\circ}\text{C}$ 付近、好ましくは室温 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ 付近にて好適に進行し、一般に1 ~ 15 時間程度で該反応は完結する。

【0660】また化合物(20)を適当な溶媒中、硫酸等の酸の存在下に処理することによっても化合物(2a)が製造される。ここで使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類の他、上述のアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。酸の使用量は、化合物(20)に対して通常大過剰量とするのがよい。該反応は、通常室温 $\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50\sim 120^{\circ}\text{C}$ 付近にて、一般に1 ~ 10 時間程度にて終了する。該反応系内にはアニソール等を添加することにより反応は有利に進行する。

【0661】

【化10】

反応式-6



【0662】〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びAは前記に同じ。〕

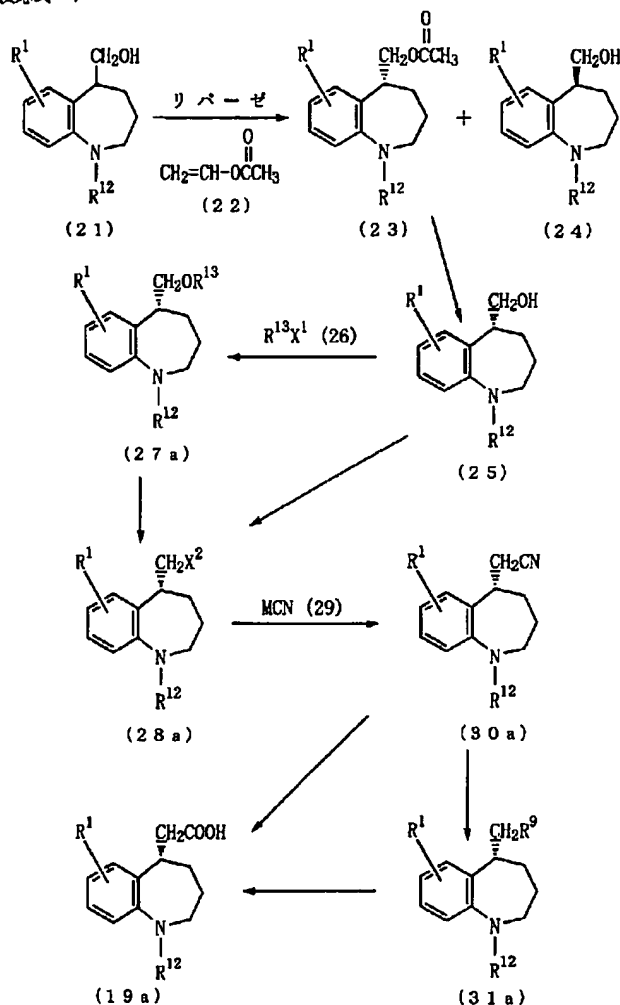
化合物(2b)と化合物(3)との反応は、前記反応式-5における化合物(19)と化合物(13)との反応と同様の反応条件下に行われる。化合物(2b)に対す

る化合物(3)の使用量は、通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル量～5倍モル量程度とするのがよい。

【0663】

【化11】

反応式-7



【0664】〔式中 R^1 、 R^9 及び R^{12} は前記に同じ。 X^2 はハロゲン原子を示す。 R^{13} は低級アルキルスルホニル基を示す。Mはカリウム、ナトリウム等のアルカリ金属原子を示す。〕

ここで低級アルキルスルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニ

ル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルホニル基を例示できる。

【0665】化合物(21)を化合物(23)及び化合物(24)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、

リパーゼの存在下化合物(21)に酢酸ビニル(22)を反応させることにより行われる。

【0666】この反応で使用される溶媒としては、例えばシクロヘキサン、*n*-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトニトリル等やこれらの混合溶媒が挙げられる。

【0667】この反応で使用されるリパーゼとしては、動物、酵母、カビ、細菌等様々な生物から得られたリパーゼがいずれも使用可能であり、更に種々の市販のリパーゼを広く使用することができる。市販のリパーゼとしては、例えばリパーゼQL〔名糖産業社製、アルカリゲネス属(*Alcaligenes* sp)のリパーゼ〕、リパーゼPL〔名糖産業社製、アルカリゲネス属のリパーゼ〕、リパーゼQLG〔名糖産業社製、アルカリゲネス属のリパーゼ〕、リパーゼOF〔名糖産業社製、キャンディダ属(*Candida cylindracea*)のリパーゼ〕、リボザイムIM (Lipozyme IM)〔ノボ ノルディスク (Novo Nordisk) 社製、ムコール属(*Mucor miehei*)のリパーゼ〕、ノボザイム (Novozym) 435, SP523, SP524, SP525, SP526〔ノボ ノルディスク社製、アスペルギルス属(*Aspergillus oryzae*)のリパーゼ〕、スブティリシン (Subtilisin) A〔ノボ ノルディスク社製、バシルス属(*Bacillus licheniformis*)のリパーゼ〕、トヨチーム (Toyozyme) LIP〔東洋紡社製〕、PPL〔シグマ (Sigma) 社製、ブタ膵臓 (Porcine Pancreas) のリパーゼ〕、CCL〔シグマ社製、キャンディダ属のリパーゼ〕、ナカライリパーゼ (Nacalai lipase)〔ナカライ社製、シュードモナス属(*Pseudomonas fluorescens*)のリパーゼ〕等が挙げられる。これら市販リパーゼの中でも、リパーゼQLが特に好ましい。リパーゼの使用量としては、特に限定されず広い範囲内から適宜選択することができるが、通常化合物(21)に対して通常触媒量、好ましくは0.001~0.1倍重量となるように使用するのがよい。

【0668】上記反応において、酢酸ビニル(22)の使用量も特に限定されるものではないが、化合物(21)に対して通常1~10倍モル量、好ましくは1~5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常-10~60℃付近、好ましくは-10℃~室温付近にて好適に進行し、一般に30分~5時間程度で該反応は完結する。

【0669】上記反応で化合物(24)も同時に生成するが、この化合物(24)と化合物(23)とは、通常分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等によりそれぞれ容易に単離され得る。

【0670】化合物(23)を化合物(25)に導く反

応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、酸又は塩基性化合物の存在下に行われる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ギ酸、酢酸等の脂肪酸類又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温~200℃程度、好ましくは室温~150℃程度で好適に進行し、一般に0.05~2.5時間程度で終了する。

【0671】化合物(25)を化合物(28a)に導く反応は、ハロゲン化剤の存在下、無溶媒でも、あるいは適当な不活性溶媒中、室温~100℃程度、好ましくは50~80℃にて、30分~6時間程度で行われる。ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、五臭化リン等を例示でき、また溶媒としては、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類等が挙げられる。このハロゲン化剤の使用量は、化合物(25)に対して、無溶媒下で反応を行う場合には、通常大過剰量、また溶媒中で反応を行う場合には、少なくとも等モル量程度、好ましくは2~4倍モル量とするのがよい。

【0672】また上記に例示した溶媒中、トリフェニルホスフィン存在下、化合物(25)に四塩化炭素、四臭化炭素等の四ハロゲン化炭素類を作用させることによって化合物(28a)が製造される。トリフェニルホスフィン及び四ハロゲン化炭素類の使用量は、化合物(25)に対してそれぞれ少なくとも等モル、好ましくは等モル~3倍モル量とするのがよい。該反応は、通常0~100℃、好ましくは0~70℃付近にて行われ、10分~5時間程度にて終了する。

【0673】化合物(28a)と化合物(29)の反応は、一般に、適当な不活性溶媒中にて行われる。用いられる不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチリン酸トリアミド又

はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。化合物(28a)と化合物(29)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度とするのがよい。該反応は通常0～150℃程度、好ましくは0～100℃程度にて行われ、一般に30分～10時間程度で反応は終了する。尚、該反応系内には、18-クラウン-6(18-crown-6)等のクラウンエーテル類を添加してもよい。

【0674】化合物(30a)を化合物(31a)に導く反応は、適当な溶媒中酸の存在下に実施することができる。用いられる溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができる。該反応は通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に10分～10時間程度で終了する。

【0675】化合物(30a)を化合物(19a)に導く反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に実施することができる。用いられる溶媒としては、前記化合物(30a)を化合物(31a)に導く反応で用いた溶媒をいずれも使用できる。塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温～250℃、好ましくは室温～200℃程度にて進行し、一般に1～10時間程度にて終了する。

【0676】化合物(31a)を化合物(19a)に導く反応は、前記反応式-5における化合物(17)を化合物(18)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0677】化合物(25)と化合物(26)の反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下又は不存在下にて行われる。用いられる不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチ

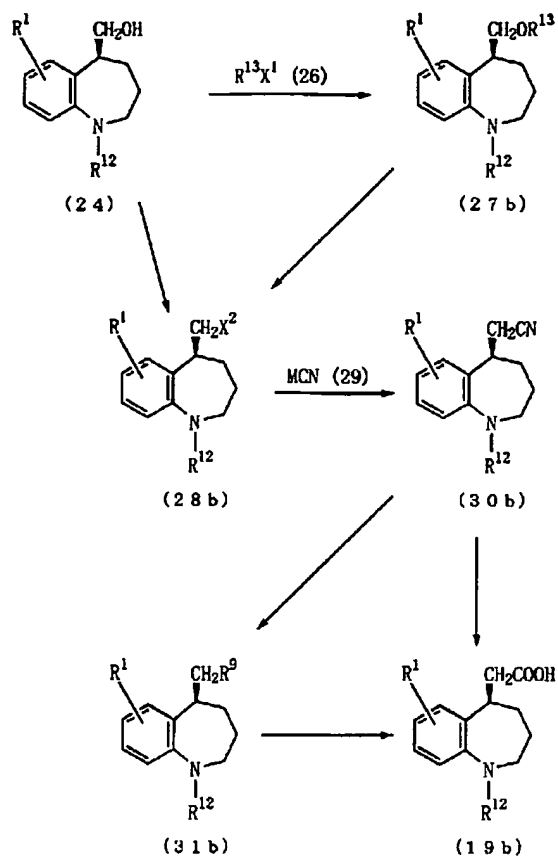
レングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基等を挙げることができる。化合物(25)と化合物(26)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0～150℃程度、好ましくは0～100℃程度にて行われ、一般に30分～30時間程度で反応は終了する。該反応系内には活化ナトリウム、活化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化合物等を添加してもよい。

【0678】化合物(27a)を化合物(28a)に導く反応は、適当な溶媒中、一般式 MX^2 (M及び X^2 は前記に同じ。)で表される化合物を化合物(27a)に作用させることにより行われる。ここで使用される溶媒としては、前記化合物(25)と化合物(26)の反応で用いた溶媒をいずれも使用することができる。一般式 MX^2 で表される化合物の使用量は化合物(27a)に対して、少なくとも等モル量、好ましくは等モル量～5倍モル量とするのがよい。該反応は通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃付近にて進行し、一般に1～5時間程度にて終了する。

【0679】

【化12】

反応式-8



【0680】〔式中R¹、R⁹、R¹²、R¹³、X¹及びX²は前記に同じ。〕

化合物(24)と化合物(26)の反応は、前記反応式-7における化合物(25)と化合物(26)の反応と同様の反応条件下に行われる。

【0681】化合物(27b)を化合物(28b)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(27a)を化合物(28a)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0682】化合物(24)を化合物(28b)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(25)を化合物(28a)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0683】化合物(28b)を化合物(29)の反応は、前記反応式-7における化合物(28a)と化合物(29)の反応と同様の反応条件下に行われる。

【0684】化合物(30b)を化合物(31b)に導

く反応は前記反応式-7における化合物(30a)を化合物(31a)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0685】化合物(31b)を化合物(19b)に導く反応は前記反応式-7における化合物(31a)を化合物(19a)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

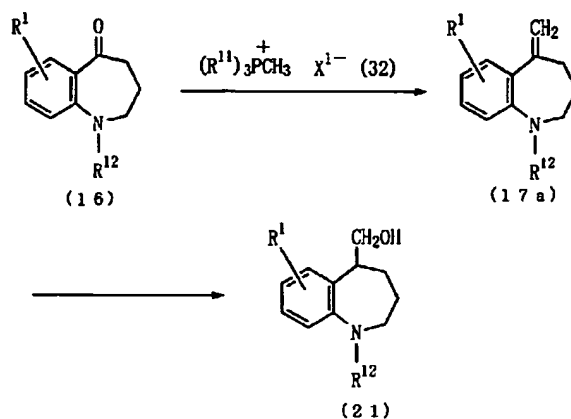
【0686】化合物(30b)を化合物(19b)に導く反応は前記反応式-7における化合物(30a)を化合物(19a)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0687】上記反応式-7において、出発原料として用いられる化合物(21)は、例えば以下に示す方法により製造される。

【0688】

【化13】

反応式-9



【0689】〔式中R¹、R¹²、R¹¹及びX¹は前記に同じ。〕

化合物(16)と化合物(32)との反応は、前記反応式-5における化合物(16)と化合物(9)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0690】化合物(17a)を化合物(21)に導く反応は、まずヒドロボレーション反応を行い、引続き酸化することにより実施される。

【0691】ヒドロボレーション反応は、ヒドロボ

レーション試剤の存在下、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の溶媒中、通常0～50℃、好ましくは0℃～室温付近にて、1～10時間程度で終了する。ここで使用されるヒドロボレーション試剤としては、例えば下記表1に示す水素化硼素化合物等を例示できる。

【0692】

【表1】

水素化硼素化合物	
BH ₃ ・テトラヒドロフラン、	BH ₃ ・S(CH ₃) ₂ 、
BH ₂ Cl、	(CH ₃) ₂ CHC(CH ₃) ₂ BH ₂ 、
(CH ₃) ₂ CHCH(CH ₃)BH、	
	BHCl ₂ 、

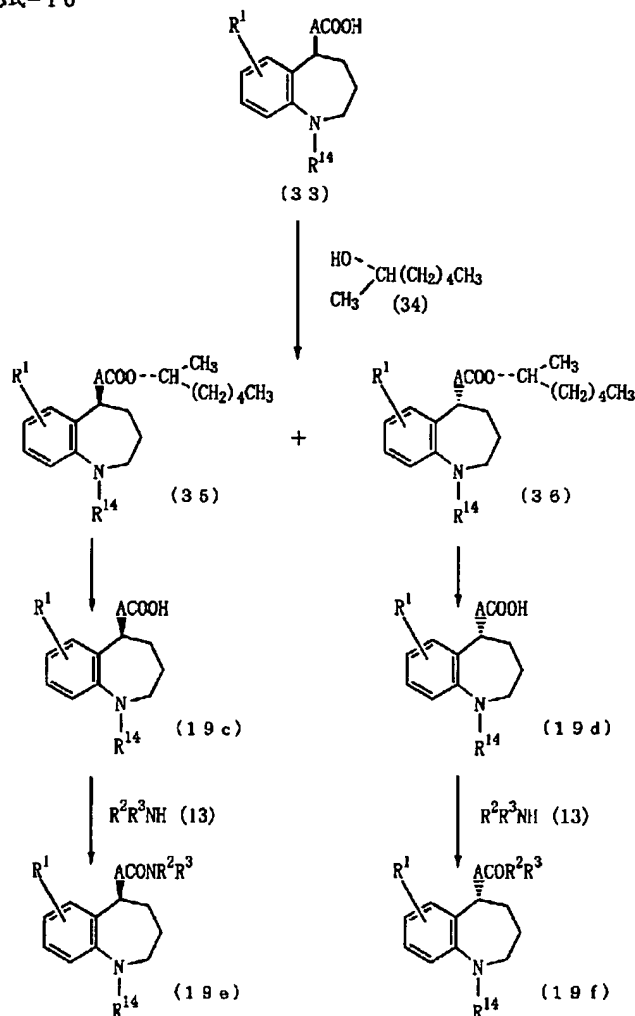
【0693】引続き行われる酸化反応は、水中、酸化剤の存在下にて実施される。ここで使用される酸化剤としては、過酸化水素-水酸化ナトリウム等のアルカリ性過酸化水素、空気酸化等を例示できる。該反応は、通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃付近にて行われ、一般に0.5～7時間程度にて終了する。

【0694】ヒドロボレーション試剤及び酸化剤の使用量は、通常化合物(17a)に対してそれぞれ少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。

【0695】

【化14】

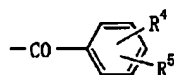
反応式-10



【0696】〔式中R¹、R²、R³及びAは前記に同じ。R¹⁴は水素原子、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基又は基

【0697】

【化15】



【0698】(R⁴及びR⁵は前記に同じ)を示す。〕
化合物(33)と化合物(34)との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下、活性化剤の存在下に行われる。ここで使用される溶媒及び塩基性化合物としては、前記反応式-5のカルボン酸ハライドにアミン(13)を反応させる方法において用いられる溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。活性化剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミタゾール、水溶性カルボジイミド(water soluble carbodiimide)等の活性化剤を例示することができ

る。化合物(34)及び活性化剤の使用量はそれぞれ化合物(33)に対して、少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。該反応は通常0～150℃、好ましくは0～100℃付近にて、1～10時間程度にて終了する。得られた光学活性体(35)及び(36)は適当な分離手段を用いることにより容易に分離することができ、再結晶をすることにより、高純度の光学活性体(35)及び(36)を得ることができる。

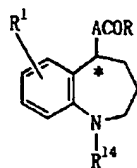
【0699】化合物(35)を化合物(19c)に導く反応及び化合物(36)を化合物(19d)に導く反応は、前記反応式-5における化合物(17)を化合物(18)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0700】化合物(19c)と化合物(13)との反応及び化合物(19d)と化合物(13)との反応は、前記反応式-5における化合物(19)と化合物(13)の反応と同様の反応条件下で行われる。

【0701】上記反応式-10で得られる一般式

【0702】

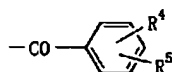
【化16】



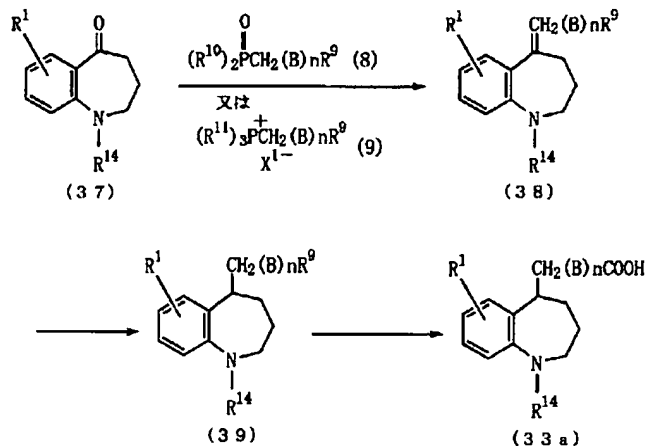
【0703】〔式中R¹及びR¹⁴は前記に同じ。Rは水酸基又は基-NR²R³（R²及びR³は前記に同じ）を示す。但し、Rが基-NR²R³を示す場合、R¹⁴は基

【0704】

【化17】



反応式-11



【0709】〔式中R¹、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹⁴、B、n及びX¹は前記に同じ。〕

化合物（37）と化合物（8）又は化合物（9）との反応は、塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行われる。用いられる塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコラート類、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のアルキル及びアリールリチウム又はリチウムアミド類、ピリジン、ピペリジン、キノリン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基等を例示できる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用できるが、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、n-ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素

【0705】であってはない。）で表される光学活性なベンゾアゼピン誘導体は、光学活性な一般式（1）のベンゾアゼピン誘導体を合成するための中間体として重要な化合物である。

【0706】また本発明の光学活性な一般式（1）のベンゾアゼピン誘導体は、特に優れたバソプレシン作用作用を有し、血中移行性、吸収性、溶解性等において優れている。

【0707】上記反応式-10において、出発原料として用いられる化合物（33）は、例えば以下に示す方法により製造される。

【0708】

【化18】

類、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン等のアミン類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられる。化合物（37）と化合物（8）又は化合物（9）との使用割合としては、特に限定されるものではないが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。反応温度は、通常-80～150℃、好ましくは-80～120℃付近とするのがよく、一般に0.5～15時間程度で反応は終了する。

【0710】化合物（38）を化合物（39）に導くには、還元反応を適用することができる。この還元反応には、種々の方法が適用でき、例えば適当な溶媒中触媒の存在下、接触水素添加することにより行ない得る。使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢

酸メチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。また使用される触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。触媒は、原料化合物に対して一般に0.02~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は通常-20~100℃付近、好ましくは0~70℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~20時間程度で終了する。

【0711】上記還元反応条件を利用できるが、好ましくは水素化還元剤を用いる還元法が好適に利用される。用いられる水素化還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、ジボラン等が挙げられ、その使用量は、通常化合物(38)に対して少なくとも0.1倍モル、好ましくは0.1~10倍モルの範囲である。この還元反応は、通常適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類、ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等を用い、通常約-60~50℃、好ましくは-30℃~室温にて、約10分間~5時間程度で行なわれる。なお、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを用いた場合には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水の溶媒を用いるのがよい。

【0712】上記還元反応で水素還元剤を用いる還元法

を利用するときには、該反応系内に塩化ニッケル等の金属ハロゲン化物を加えると反応は有利に進行する。

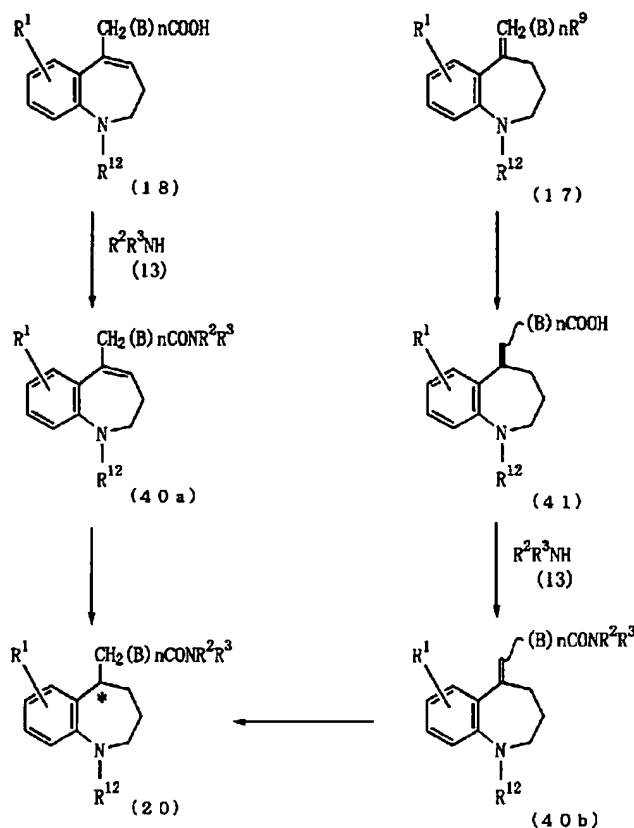
【0713】また金属マグネシウム-メタノールを用いて化合物(38)を還元することによっても、化合物(39)に導くことができる。この反応は、通常0~50℃、好ましくは0℃~室温付近にて行なわれ、一般に1~10時間程度で反応は完結する。金属マグネシウムは、化合物(38)に対して通常等モル~10倍モル、好ましくは等モル~7倍モル量使用するのがよい。

【0714】化合物(39)を化合物(33a)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下を実施することができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温~200℃程度、好ましくは室温~150℃程度にて好適に進行し、一般に10分~25時間程度で終了する。

【0715】

【化19】

反応式-12



【0716】〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{12} 、B及びnは前記に同じ。〕

化合物(18)と化合物(13)との反応及び化合物(41)と化合物(13)との反応は、前記反応式-5における化合物(19)と化合物(13)の反応と同様の反応条件下で行われる。

【0717】化合物(17)を化合物(41)に導く反応は、前記反応式-11における化合物(39)を化合物(33a)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0718】化合物(40a)又は化合物(40b)を化合物(20)に導く反応は、前記反応式-5における化合物(18)を化合物(19)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0719】本発明の化合物(1)の内、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコール等を示すことができる。また、本発明の化合物(1)中、塩基性を有する化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。かか

る酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。之等の塩もまた遊離形態の化合物(1)と同様に本発明において有効成分化合物として用いることができる。尚、上記化合物(1)には、立体異性体、光学異性体が包含されるが、之等も同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0720】上記各反応式に示される方法により得られる目的とする化合物は、通常分離手段により反応系内より分離され、更に精製することができる。この分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を採用できる。

【0721】かくして得られる有効成分化合物は、パソプレシン拮抗剤、オキシトシン拮抗剤及びパソプレシン作働剤として有効であり、該これら薬剤は、一般的な医薬剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択

でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カリシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸

濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0722】本発明の医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

【0723】本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0724】本発明医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、1日当たり体重1kg当たり、約0.6～50mg程度とするのが良い。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約10～1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【0725】

【実施例】以下、本発明を更に詳細に説明するため、本発明医薬製剤の製剤例を挙げ、次いで上記有効成分化合物の製造例を実施例として挙げ、更に有効成分化合物の試験例を挙げる。

【0726】

製剤例1

5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(2-クロロ-4-プロピルアミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	150g
アピセル(商標名、旭化成社製)	40g
コーンスターチ	30g
ステアリン酸マグネシウム	2g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10g
ポリエチレングリコール-6000	3g
ヒマシ油	40g
エタノール	40g

本発明有効成分化合物、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール600

0、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

【0727】

製剤例2

7-クロロ-5-[(4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルメチル)-1-(2-クロロ-4-イソプロピルアミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	150	g
クエン酸	1.0	g
ラクトース	33.5	g
リン酸ニカルシウム	70.0	g
ブルロニックF-68	30.0	g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0	g
ポリビニルピロリドン	15.0	g
ポリエチレングリコール(カルボワックス1500)	4.5	g
ポリエチレングリコール(カルボワックス6000)	45.0	g
コーンスターチ	30.0	g
乾燥ステアリン酸ナトリウム	3.0	g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0	g
エタノール	適量	

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸ニカルシウム、ブルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

【0728】上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール製溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオープンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリ

ーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

【0729】上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために充分な回数のワニス被覆を行なう。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行なう。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0730】

製剤例3

7-クロロ-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(3-メトキシ-4-イソブチルアミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	5	g
ポリエチレングリコール(分子量: 4000)	0.3	g
塩化ナトリウム	0.9	g
ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレエート	0.4	g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1	g
メチル-パラベン	0.18	g
プロピル-パラベン	0.02	g
注射用蒸留水	10.0	ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記

溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【0731】

製剤例4

(S)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(2-クロロ-4-プロピルアミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-

テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	1 g
アピセル (商標名、旭化成社製)	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
エタノール	40 g

本発明有効成分化合物、アピセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000

0、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

【0732】

製剤例5

7-クロロ- (R) -5- [(4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルメチル)-1-(2-クロロ-4-イソプロピルアミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	1.0 g
クエン酸	1.0 g
ラクトース	33.5 g
リン酸ニカルシウム	70.0 g
ブルロニックF-68	30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000)	45.0 g
コーンスターチ	30.0 g
乾燥ステアリン酸ナトリウム	3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
エタノール	適量

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸ニカルシウム、ブルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

【0733】上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール製溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12〜14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリ

ーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

【0734】上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために充分な回数のワニス被覆を行なう。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行なう。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0735】

製剤例6

7-クロロ- (S) -5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(3-メトキシ-4-イソブチルアミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	0.1 g
ポリエチレングリコール (分子量: 4000)	0.3 g
塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレエート	0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチルパラベン	0.18 g
プロピルパラベン	0.02 g
注射用蒸留水	10.0 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを撈拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【0736】参考例1

氷冷下、60%NaH(33.8g)のテトラヒドロフラン(2リットル)懸濁液にエチル ジエチルホスホアセテート(189ml)を滴下し、その後室温にて1時間半撈拌した。そこへ、室温にて1-(p-トルエンスルホニル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン(150g)を少しずつ加え、50℃にて8時間撈拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残った結晶を濾取し、n-ヘキサンにて洗浄した後、乾燥して、1-(p-トルエンスルホニル)-5-エトキシカルボニルメチリデン-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン170.4gを得た。

【0737】白色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 1.09, 1.31 (3H, 各t, 各 $J=7.1\text{ Hz}$)、1.44-1.90 (2H, m)、2.15-2.50 (1H, m)、2.36, 2.37 (3H, 各s)、2.57-2.89 (1H, m)、3.65-4.03 (2H, m)、3.97, 4.14 (2H, 各q, 各 $J=7.1\text{ Hz}$)、5.29, 5.62 (1H, 各s)、6.98-7.76 (8H, m)。

【0738】参考例2

5-エトキシカルボニルメチリデン-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン(18.6g)、メタノール(130ml)及び4N-水酸化ナトリウム/メタノール(9.7ml)の混合物を3時間加熱還流した。その後4N-水酸化ナトリウム/メタノール(12ml)を追加し、4時間半加熱還流した。更に5N-水酸化ナトリウム水溶液(9.7ml)を加え1時間還流後濃縮した。残渣に水と酢酸エチルを加え、これに濃塩酸を加えて酸性とした。全体を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣にジエチルエーテル-n-ヘキサンを加えて結晶化後、メタノール-水より再結晶して、5-カルボキシメチル-2,3-ジヒドロ-1-(p-トルエンスルホニル)-1H-ベンゾアゼピン17.1gを得た。

【0739】mp 114~116℃

無色針状晶。

【0740】参考例3

1-(p-トルエンスルホニル)-5-エトキシカルボニルメチリデン-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン(229g)のメタノール(3リットル)懸濁液にマグネシウム(117g)を5回に分けて加え、室温で撈拌した。この時、水素が発生するので、水素の発生が収まったところでマグネシウムを追加していった。また急激に水素が発生しそうな時は氷冷した。マグネシウムが溶けた後、室温にて12時間撈拌した。反応液を氷冷し、メカニカルスターラー撈拌下、濃硫酸(270ml)を滴下した後30分撈拌した。析出した硫酸マグネシウムを濾去し、メタノールを減圧留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水で約pH8とし、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水洗乾燥後、ジクロロメタンを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-n-ヘキサン=1:10)にて精製し、5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン100gを得た。

【0741】無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 1.53-2.12 (4H, m)、2.64-2.99 (3H, m)、3.13-3.35 (1H, m)、3.36-3.79 [5H, m (3.58, 3H s)]、6.69 (1H, dd, $J=1.3\text{ Hz}$, $J=8.0\text{ Hz}$)、6.82 (1H, td, $J=1.3\text{ Hz}$, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.01 (1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}$, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.09 (1H, td, $J=1.6\text{ Hz}$, $J=8.0\text{ Hz}$)。

【0742】参考例4

2-クロロ-4-ピロリジニル安息香酸(112g)に塩化チオニル(150ml)及び1-メチル-2-ピロリドン(1ml)を加え、室温で4時間撈拌した。塩化チオニルを減圧留去し、更にトルエンにて共沸後、残渣のジクロロメタン溶液を、氷冷下の5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン(110g)とピリジン(70ml)のジクロロメタン(700ml)溶液へ滴下し、その後2時間撈拌した。反応液を塩酸酸性とし、析出する結晶を濾去した。濾液をpH約8とし、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ジクロロメタンを留去した。結晶を濾取し、熱メタノールに溶解し、この溶液を活性炭にて処理し、活性炭をセライト濾去後、濾液を冷却した。析出した結晶を濾取し、これをジエチルエーテルにて洗浄し、メタノールより再結晶後、乾燥して、5-メトキシカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン183gを得た。

【0743】mp 157.5~158℃

無色プリズム状晶。

【0744】参考例5

5-メトキシカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン(183g)をメタノール(2リットル)に懸濁させ、そこへ5N水酸化ナトリウム(171ml)を加え、60℃で4時間撹拌した。その後5N水酸化ナトリウム(60ml)を追加し、70℃で1時間撹拌した。塩酸酸性とし、メタノールを減圧留去し、結晶を濾取した後、水洗乾燥して、5-カルボキシメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン142gを得た。

【0745】mp 227.5~228℃

白色粉末状。

【0746】参考例6

5-カルボキシメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン204gに室温にて、水溶性カルボジイミド(water soluble carbodiimide)132.6g、4-ジメチルアミノピリジン66.4g及び(R)-(-)-2-ヘプタノール68.9gを加え、室温にて5~6時間撹拌した。反応液を塩酸酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル;n-ヘキサン=1:10→1:7→1:5→1:3)にて、精製して、(5S)-5-(R)-2-ヘプチルオキシカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを多く含む留分を油状物として30g(以下この化合物を「化合物A」という)及び(5R)-5-(R)-2-ヘプチルオキシカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン33g(以下この化合物を「化合物B」という)を結晶として得た。

【0747】化合物Aを多く含む留分は、引き続き以下のように処理された。また化合物Bの結晶をジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶して化合物B 33gを得た。

【0748】化合物Aを多く含む留分30gをメタノール120ml中に50~60℃で溶解し、6N-水酸化ナトリウム水25mlを加え、同温度にて3時間撹拌した。濃塩酸を加えて弱酸性に戻し(pH約5~6)、溶媒を留去した。酢酸エチル、水を加えて分液し、有機層を除去した。水層に25%水酸化ナトリウム水を加えてアルカリ性にし、塩化メチレンを用いて逆抽出を行った。上記有機層にも塩化メチレン液層とシリカゲルカラ

ムクロマトグラフ上に全く同一の化合物が残っていたため、この二つの層をまとめて硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去し、得られた固形物を酢酸エチルより洗浄、濾取、乾燥し、18.5gの白色粉末を得た。

【0749】上記で得られた白色粉末18.5gをDMF180mlに溶解し、4-ジメチルアミノピリジン6g、水溶性カルボジイミド12g及び(S)-(+)-2-ヘプタノール7.7mlを加え、室温にて一夜撹拌した。酢酸エチル1リットルを用いて希釈した。5%塩酸150ml、水1リットルを加えて洗浄、分液した。この洗浄操作を3回行い、有機層を分取し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を留去して24gの粗生成物をオイルとして得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製後、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶を行い、無色針状晶の(5S)-5-(S)-2-ヘプチルオキシカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン(以下この化合物を「化合物A'」という)を7.74g得た。

【0750】化合物A'

mp 106~107℃(酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)

無色針状

$[\alpha]_D^{23}$: +21.7° (C=0.55、エタノール)

光学純度: 99% ee以上。

【0751】化合物B;

mp 104~105℃(ジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶)

無色プリズム状

$[\alpha]_D^{22}$: -231.2° (C=0.5、エタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.65-2.25 (23H, m), 2.48-3.97, 4.38-4.68, 4.78-5.24 [全9H, m (2.67, 1H, dd, J=7.4Hz, J=6Hz) (2.89, 1H, dd, J=8.1Hz, J=16Hz)], 5.93-6.19, 6.27-7.50 [全7H, m (6.09, dd, J=2.4Hz, J=8.0Hz) (6.38, d, J=2.3Hz)]

光学純度: 99% ee

光学純度測定はHPLC分析条件は以下の通り

カラム; TSK-80Tm (東ソー(株)製)

移動相; アセトニトリル: 水: 酢酸=75:25:1

検出器; UV_{254nm}

流速; 1.0ml/分

保持時間; 15分(R-R)体, 16分(S-R)体。

【0752】参考例7

5-ヒドロキシメチル-1-(p-トルエンシルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾア

ゼピン 9.94 g 及びジイソプロピルエーテル 150 ml に、 -2°C 、攪拌下、酢酸ビニル 7.75 g 及びリパーゼ Q L (8%) 0.80 g を加え、 -2°C ~ 1°C にて 1.5 時間攪拌した。リパーゼ Q L をセライトを用い濾去し、濾液を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 1 : 1) にて精製して、(5S)-5-ヒドロキシメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン (以下この化合物を「化合物 C」という) 4.54 g 及び (5R)-5-アセチルオキシメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン (以下この化合物を「化合物 D」という) 5.63 g を得た。

【0753】化合物 C ;

無色油状

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +9.1 $^{\circ}$ (C=1、クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm ;
1.00-2.25 (4H, br)、2.44 (3H, s)、2.50-3.50 (2H, br)、3.70-4.00 (2H, br)、4.00-4.35 (2H, br)、6.90-7.40 (6H, m)、7.60-7.80 (2H, m)

光学純度 : 99% ee 以上

光学純度測定のための HPLC 分析条件は以下の通り

カラム ; CHIRALCEL OJ (ダイセル工業 (株) 製)

移動相 ; n-ヘキサン : イソプロピルアルコール : ジエチルアミン = 700 : 300 : 1

検出器 ; UV_{254nm}

チャートスピード ; 1 mm/分

保持時間 ; 8.2 分 (R) 体, 6.9 分 (S) 体。

【0754】化合物 D

mp 97~99 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)

無色針状

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -13.7 $^{\circ}$ (C=1、クロロホルム)

光学純度 : 99.1% ee

光学純度測定のための HPLC 分析条件は以下の通り

カラム ; CHIRALCEL OJ (ダイセル工業 (株) 製)

移動相 ; n-ヘキサン : イソプロピルアルコール : ジエチルアミン = 700 : 300 : 1

検出器 ; UV_{254nm}

チャートスピード ; 1 mm/分

保持時間 ; 17.0 分 (R) 体, 12.5 分 (S) 体。

【0755】参考例 8

(5S)-5-ヒドロキシメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 4.44 g 及びジクロロメタン 70 ml

に氷冷攪拌下、ピリジン 3.18 g 及びメチルスルホニルクロリド 3.87 g を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に 5% 塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 \rightarrow 1 : 1) にて精製して (5S)-5-メチルスルホニルオキシ-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 5.18 g を得た。

【0756】無色カラメル状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm ;
1.00-2.25 (4H, br)、2.46 (3H, s)、2.95 (3H, s)、2.90-3.50 (2H, br)、4.00-4.80 (3H, br)、6.90-7.40 (6H, m)、7.60-7.80 (2H, m)。

【0757】参考例 9

(5S)-5-メチルスルホニルオキシ-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 5.16 g、アセトニトリル 45 ml 及びヨウ化ナトリウム 2.65 g の混合物を 30 分加熱還流後、更に 2.65 g のヨウ化ナトリウムを追加し、合計 2 時間加熱還流する。反応溶液に氷を加え、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を 5% ナトリウムチオサルフェート 5 水和物水溶液にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製して、(5S)-5-ヨウ化メチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 1.89 g を得た。

【0758】黄色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm ;
1.00-2.05 (4H, br)、2.45 (3H, s)、2.80-3.80 (3H, br)、3.80-4.50 (2H, br)、7.10-7.45 (6H, m)、7.50-7.90 (2H, m)。

【0759】参考例 10

(5S)-5-ヨウ化メチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 1.41 g、シアン化カリウム 0.42 g、18-クラウン-6 触媒量及びジメチルホルムアミド 16 ml の混合物を 85 $^{\circ}\text{C}$ にて 1 時間加熱攪拌した。更にシアン化カリウム 0.42 g を追加し、合計 85 $^{\circ}\text{C}$ にて 6 時間加熱攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチル-トルエンにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製後、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、(5R)-5-シアノメチル-1-(p-トルエン

ンスルホニル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン0.41gを得た。

【0760】mp 106℃

無色針状

$[\alpha]_D^{25} : +16.0^\circ$ (C=0.1、メタノール)

参考例11

(5R)-5-シアノメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン0.51g、水27ml及び20%塩酸メタノール15mlの混合液を3.5時間加熱還流した。メタノールを留去後、ジクロロメタン抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)にて精製して、(5R)-5-メトキシカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン0.30gを得た。

【0761】白色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250MHz) δ ppm; 1.60-1.95 (4H, br), 2.43 (3H, s), 2.50-2.90 (2H, br), 2.90-3.55 (2H, br), 3.64 (3H, s), 3.80-4.40 (1H, br), 7.00-7.40 (6H, m)

光学純度: 96.4% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OJ (ダイセル工業(株)製)

移動相; n-ヘキサン: エタノール: トリフルオロ酢酸=800:200:3

検出器; UV_{254nm}

チャートスピード; 1mm/分

保持時間; 14.6分(R)体, 24.4分(S)体。

【0762】参考例12

(5S)-5-ヒドロキシメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン1.33g、トリフェニルホスフィン2.10g、四臭化炭素2.65g及びジクロロメタン50mlの混合物を室温にて30分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン: n-ヘキサン=4:1)にて精製後、ジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶して、(5S)-5-ブロモメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン1.26gを得た。

【0763】mp 110~111℃

$[\alpha]_D^{25} : +3.6^\circ$ (C=0.1、メタノール)

参考例13

(5S)-5-ブロモメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン0.83g、シアン化カリウム0.27g及びジメチルスルホキシド9mlの混合物を45~50℃にて3時間加熱攪拌した。反応溶液に氷を加え、酢酸エチル-ジエチルエーテルにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:1)にて精製後、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、(5R)-5-シアノメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン0.60gを得た。

【0764】mp 106℃

無色針状

$[\alpha]_D^{25} : +16.0^\circ$ (C=0.1、メタノール)

参考例14

(5R)-5-アセチルオキシメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン1.49g、炭酸カリウム1.11g及びメタノール15mlの混合物を室温にて20分攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、(5R)-5-ヒドロキシメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン1.33gを得た。

【0765】無色油状

$[\alpha]_D^{25} : -8.9^\circ$ (C=1、クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 250MHz) δ ppm; 1.00-2.25 (4H, br), 2.44 (3H, s), 2.50-3.50 (2H, br), 3.70-4.00 (2H, br), 4.00-4.35 (2H, br), 6.90-7.40 (6H, m), 7.60-7.80 (2H, m)

光学純度: 98.7% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OJ (ダイセル工業(株)製)

移動相; n-ヘキサン: イソプロピルアルコール: ジエチルアミン=700:300:1

検出器; UV_{254nm}

チャートスピード; 1mm/分

保持時間; 8.2分(R体), 6.9分(S体)。

【0766】参考例15

適当な出発原料を用い、参考例12と同様にして以下の化合物を得た。

【0767】(5R)-5-ブロモメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン
mp 110~111℃ (ジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶)

白色粉末状

$[\alpha]_D^{25}$: -2.4° (C=0.1, メタノール)。

【0768】参考例16

適当な出発原料を用い、参考例13と同様にして以下の化合物を得た。

【0769】(5S)-5-シアノメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン

mp 108~111°C (酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)

無色針状

$[\alpha]_D^{25}$: -16.0° (C=0.1, メタノール)。

【0770】参考例17

適当な出発原料を用い、参考例11と同様にして以下の化合物を得た。

【0771】(5S)-5-メトキシカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン

無色針状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250MHz) δ ppm; 1.60-1.95 (4H, br), 2.43 (3H, s), 2.50-2.90 (2H, br), 2.90-3.55 (2H, br), 3.64 (3H, s), 3.80-4.40 (1H, br), 7.00-7.40 (6H, m), 7.70-7.85 (2H, m)

光学純度: 98.8% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OJ (ダイセル工業(株)製)

移動相; n-ヘキサン: エタノール: トリフルオロ酢酸 = 800:200:3

検出器; UV_{254nm}

チャートスピード; 1mm/分

保持時間; 14.6分 (R体), 24.4分 (S体)。

【0772】参考例18

5-カルボキシメチリデン-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン3.0g及びイソプロピルアミン2.5gのジメチルホルムアミド30ml溶液にシアノリン酸ジエチル2.1gを加え、室温にて30分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水洗、乾燥、濃縮し、析出物をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して5-イソプロピルアミノメチリデン-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン (トランス体) 3.2gを得た。

【0773】白色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ ppm; 1.09 (6H, d, J=6.6Hz), 1.55

-1.75 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.77 (2H, br), 3.60-3.73 (2H, m), 3.84 (1H, sextet, J=7.0Hz), 5.48 (1H, s), 7.14-7.50 (8H, m), 7.73 (1H, d, J=7.3Hz)。

【0774】適当な出発原料を用い、参考例18と同様にして以下の化合物を得た。

【0775】5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾアゼピン

白色粉末状 (クロロホルム-ジイソプロピルエーテルより再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ ppm; 1.03 (6H, d, J=6.6Hz), 1.95-2.20 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.70 (2H, s), 3.70-4.20 (3H, m), 5.83 (1H, t, J=6.2Hz), 7.20-7.45 (6H, m), 7.49 (2H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, d, J=7.8Hz)。

【0776】5-イソプロピルアミノカルボニルメチリデン-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン (シス体)

白色粉末状 (クロロホルム-ジイソプロピルエーテルより再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ ppm; 0.82 (6H, d, J=6.5Hz), 1.77 (2H, br), 2.29 (2H, br), 2.41 (3H, s), 3.50-3.90 (3H, m), 5.91 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=7.8Hz), 6.79-6.92 (1H, m), 7.00-7.55 (5H, m), 7.71 (2H, d, J=8.1Hz)。

【0777】実施例1

5-メトキシカルボニルメチル-1-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン50g、n-ヨードプロパン130ml及び炭酸ナトリウム185gのジメチルホルムアミド1.0リットル懸濁液を60°Cで一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水洗、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ジクロロメタン: メタノール=50:1) で精製を行い、白色粉末状の5-メトキシカルボニルメチル-1-(4-n-プロピルアミノ-2-クロロベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン30gを得た。

【0778】上記で得られた5-メトキシカルボニルメチル-1-(4-n-プロピルアミノ-2-クロロベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン880mgをエタノール20mlに溶解し、6N-水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温で一晩攪拌した。塩酸を用いて反応系内を酸性とし、酢酸エ

チルで抽出した。乾燥後濃縮し、白色粉末状の5-カルボキシメチル-1-(4-n-プロピルアミノ-2-クロロベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン800mgを得た。

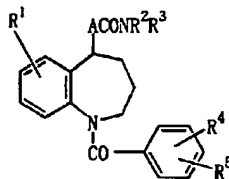
【0779】上記で得られた5-カルボキシメチル-1-(4-n-プロピルアミノ-2-クロロベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン800mg及びイソプロピルアミン1.0mlのジメチルホルムアミド20ml溶液に、シアノリン酸ジエチル391mgを室温下に滴下した。一夜攪拌後、酢酸エチルを加え、水洗、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン:メタノール=50:1)で精製を行い、更にジエチルエーテルで結晶化を行い、融点140~143℃の5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(4-n-プロピルアミノ-2-クロロベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン840mgを得た。

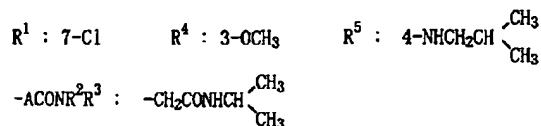
【0780】適当な出発原料を用い、上記実施例1と同様にして、下記表2~表14に示す化合物を得た。

【0781】

【表2】

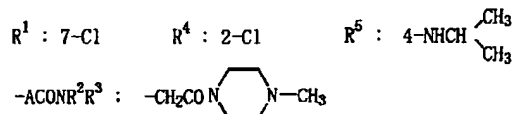


実施例2の化合物



結晶形: 無色不定形 形態: 遊離

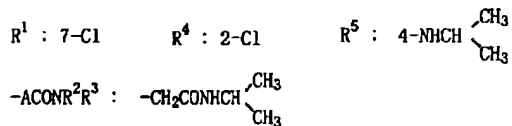
実施例3の化合物



融点: 174-176℃ 結晶形: 無色針状 形態: 遊離

再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジエチルエーテル-n-ヘキサン

実施例4の化合物



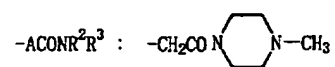
結晶形: 無色不定形 形態: 遊離

【0782】

【表3】

実施例 5 の化合物

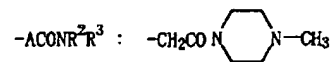
R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₃CH₃



結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 6 の化合物

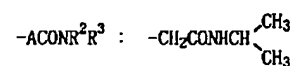
R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NHC₂H₅



結晶形 : 無色不定形 形態 : 2 塩酸塩

実施例 7 の化合物

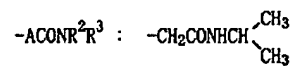
R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NHC₂H₅



融点 : 176 - 178℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離
再結晶溶媒 : アセトン-ジエチルエーテル

実施例 8 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NHCH₃



融点 : 193 - 195℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル

【0783】

【表 4】

実施例 9 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CONHCH(CH₃)₂

融点 : 140-143℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル

実施例 10 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₄CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CO N(CH₂)₅CH₃

結晶形 : 無色不定形 形態 : 2塩酸塩

実施例 11 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₄CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CONHCH(CH₃)₂

結晶形 : 無色不定形 形態 : 塩酸塩

実施例 12 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CO N(CH₂)₃CH₃

融点 : 94-97℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離
再結晶溶媒 : クロロホルム-ジエチルエーテル-n-ヘキサン

【0784】

【表5】

実施例 13 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃


-ACONR²R³ : -CH₂CONHCH₂CH₂OCH₃

融点 : 118-119℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離

再結晶溶媒 : クロロホルム-ジエチルエーテル-n-ヘキサン

実施例 14 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃


-ACONR²R³ : -CH₂CONHCH₂CH 

融点 : 155-156℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離

再結晶溶媒 : クロロホルム-ジエチルエーテル-n-ヘキサン

実施例 15 の化合物

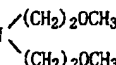
R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CO N  N-CH₃

結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 16 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CON 

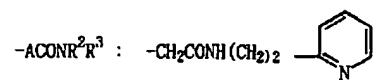
結晶形 : 無色粘稠油状 形態 : 遊離

【0785】

【表 6】

実施例 17 の化合物

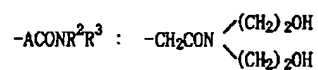
R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃



結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 18 の化合物

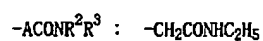
R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂Cl₃



結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 19 の化合物

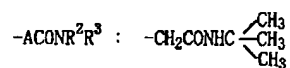
R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃



結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 20 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃




結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

【 0 7 8 6 】

【 表 7 】

実施例 2 1 の化合物


R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CO N  N-CH₃

結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 2 2 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CO N  O

結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 2 3 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CONHOCH₃

結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 2 4 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

-ACONR²R³ : -CH₂CONH₂

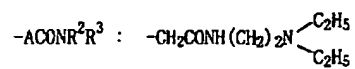
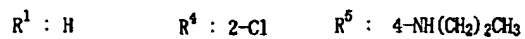
融点 : 196 - 198℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離

再結晶溶媒 : クロロホルム - ジエチルエーテル

【 0 7 8 7 】

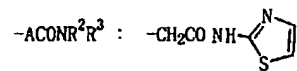
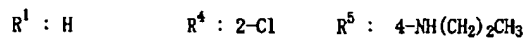
【 表 8 】

実施例 2 5 の化合物



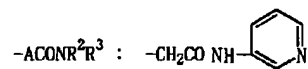
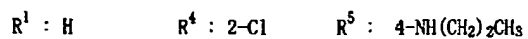
結晶形：無色不定形 形態：遊離

実施例 2 6 の化合物



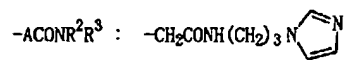
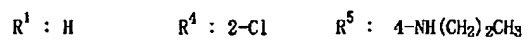
結晶形：無色不定形 形態：遊離

実施例 2 7 の化合物



結晶形：無色不定形 形態：遊離

実施例 2 8 の化合物



結晶形：無色不定形 形態：遊離

【 0 7 8 8 】

【表 9】


実施例 29 の化合物


R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-NH(CH₂)₂CH₃

$-ACONR^2R^3$: $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ 

融点 : 122.5-123.5℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離
再結晶溶媒 : クロロホルム-ジエチルエーテル


実施例 30 の化合物


R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-N 

$-ACONR^2R^3$: $-\text{CH}_2\text{CO N}$  $\text{N}-\text{CH}_3$

結晶形 : 無色不定形 形態 : 塩酸塩


実施例 31 の化合物


R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-N 

$-ACONR^2R^3$: $-\text{CH}_2\text{CO N}$  $\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$

結晶形 : 無色不定形 形態 : 塩酸塩

実施例 32 の化合物

R^1 : H R^4 : 2-Cl R^5 : 4-N 

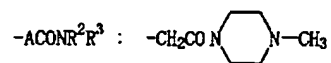
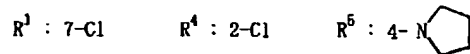
$-ACONR^2R^3$: $-\text{CH}_2\text{CONHCH}$ 

融点 : 191℃ 結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離
再結晶溶媒 : アセトン-ジエチルエーテル

【0789】

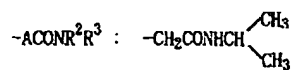
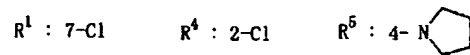
【表10】

実施例 3 3 の化合物



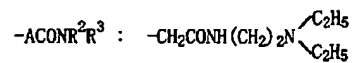
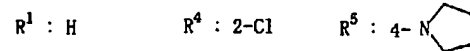
結晶形 : 無色不定形 形態 : 塩酸塩

実施例 3 4 の化合物



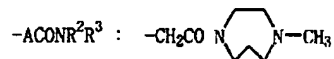
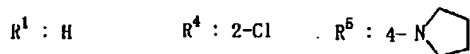
結晶形 : 無色不定形 形態 : 遊離

実施例 3 5 の化合物



結晶形 : 無色不定形 形態 : 塩酸塩

実施例 3 6 の化合物

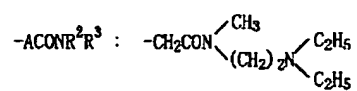
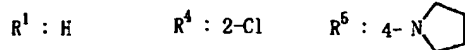


結晶形 : 無色不定形 形態 : 塩酸塩

【 0 7 9 0 】

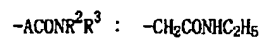
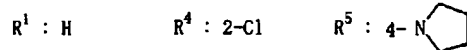
【 表 1 1 】

実施例 37 の化合物



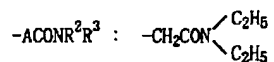
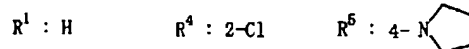
結晶形：無色不定形 形態：塩酸塩

実施例 38 の化合物



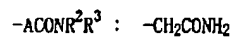
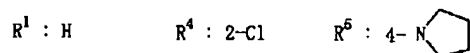
融点：159-161℃ 結晶形：白色粉末状 形態：遊離
再結晶溶媒：アセトン-ジエチルエーテル

実施例 39 の化合物



融点：123-124℃ 結晶形：淡黄色粉末状 形態：遊離
再結晶溶媒：アセトン

実施例 40 の化合物

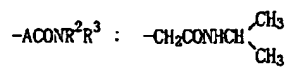
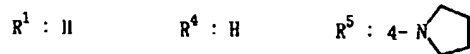


融点：222-224℃ 結晶形：白色粉末状 形態：遊離
再結晶溶媒：エタノール-ジエチルエーテル

【0791】

【表 12】

実施例 4 1 の化合物



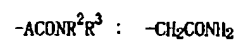
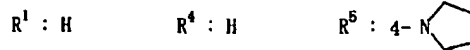
融点：92-95℃

結晶形：白色粉末状

形態：遊離

再結晶溶媒：ジエチルエーテル

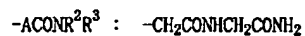
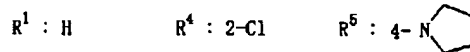
実施例 4 2 の化合物



結晶形：無色不定形

形態：遊離

実施例 4 3 の化合物



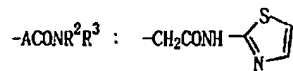
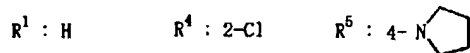
融点：218-219℃

結晶形：白色粉末状

形態：遊離

再結晶溶媒：アセトン-ジエチルエーテル

実施例 4 4 の化合物



融点：209-210℃ (分解)

結晶形：黄色粉末状

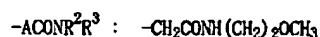
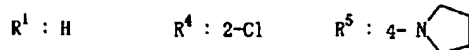
形態：遊離

再結晶溶媒：アセトン-ジエチルエーテル

【0792】

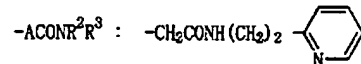
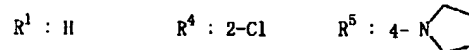
【表13】

実施例 4 5 の T 化合物



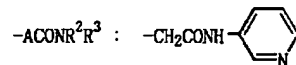
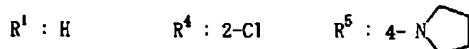
融点：178-179℃ 結晶形：白色粉末状 形態：遊離
再結晶溶媒：アセトン-ジエチルエーテル

実施例 4 6 の化合物



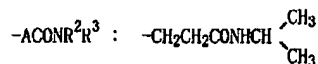
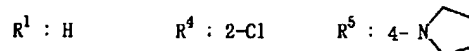
融点：194-195℃ 結晶形：白色粉末状 形態：遊離
再結晶溶媒：アセトン-ジエチルエーテル

実施例 4 7 の化合物



融点：237-238℃ 結晶形：白色粉末状
再結晶溶媒：アセトン-ジエチルエーテル

実施例 4 8 の化合物

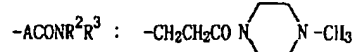
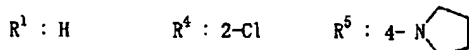


結晶形：無色不定形 形態：遊離

【0793】

【表 1 4】

実施例 4 9 の化合物



結晶形：無色不定形 形態：遊離

【0794】上記で得られる各実施例化合物のNMRスペクトルは、次の通りである。

【0795】実施例 2 の化合物

^1H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.4-1.4, 1.4-2.4, 2.4-2.85, 2.85-3.3, 3.3-5.0及び5.0-5.8 (全29H, m), 6.29及び6.5-7.5 [全6H, m, 6.29 (d, J=8.4Hz)]。

【0796】実施例 4 の化合物

^1H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.59 (3H, d, J=6.5Hz), 0.97 (3H, d, J=6.5Hz), 1.1-2.7, 2.8-3.1及び3.25-4.0 [全16H, m, 3.02 (s)], 6.4-6.7及び7.15-7.35 (全7H, m)。

【0797】実施例 5 の化合物

^1H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.65-4.65 [全29H, m, 2.35 (s)], 5.85-7.68 (全7H, m)。

【0798】実施例6の化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.69-2.28 {7H, m [1.08 (t), 1.19 (t)]}, 2.30-5.02 (18H, m), 5.52-7.61 (9H, m), 11.08-11.71 (1H, m)。

【0799】実施例10の化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.70-2.08, 2.30-3.75及び4.15-4.66 {全31H, m [2.75 (s)]}, 6.12-7.65 (9H, m), 11.2-11.7 (1H, m)。

【0800】実施例11の化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.50-2.05, 2.22-4.00, 4.18-4.50, 4.80-4.98及び5.50-5.70 {全27H, m [3.84 (t, $J=6.85\text{Hz}$), 4.33 (t, $J=7.7\text{Hz}$)]}, 6.15-7.58及び7.82-8.11 (全10H, m), 8.38-9.50 (1H, m)。

【0801】実施例15の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.80-1.10, 1.10-1.42, 1.42-4.20, 4.42-4.60及び4.95-5.15 {全27H, m [2.17 (s), 2.33 (s)]}, 5.95-6.22 (1H, m), 6.38-7.50 (7H, m)。

【0802】実施例16の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.75-1.12, 1.15-1.47, 1.47-2.32, 2.49-4.60及び4.92-5.08 {全30H, m [3.30 (s), 3.42 (s)]}, 6.75-7.90 (8H, m)。

【0803】実施例17の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.82-1.10, 1.10-1.38, 1.38-2.18, 2.18-4.20及び4.38-4.55 (全20H, m), 6.00-6.21及び6.38-6.70 (全2H, m), 6.75-7.70 (10H, m), 8.38-8.58 (1H, m)。

【0804】実施例18の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.80-1.10, 1.15-2.40及び2.65-4.70 {全27H, m, 1.02 (t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.67 (q, $J=7.2\text{Hz}$)}, 6.05-6.18, 6.40-6.70及び6.80-7.50 (全7H, m)。

【0805】実施例19の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.65 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.85-1.50, 1.50-2.15, 2.15-2.50及び2.50-4.2

0 {全19H, m, 1.02 (t, $J=7.3\text{Hz}$)}, 6.50-6.75 {全3H, m, 6.55 (dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.3Hz), 6.63 (d, $J=2.2\text{Hz}$)}, 7.10-7.40 (5H, m)。

【0806】実施例20の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.90-1.10, 1.25-1.50, 1.50-2.25, 2.30-2.85, 2.85-3.20, 3.30-3.55及び3.70-4.10 {全26H, m, 0.999 (s)}, 6.41 (1H, brs), 6.50-6.65 (2H, m), 7.10-7.45 (5H, m)。

【0807】実施例21の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.10, 1.18-1.42, 1.42-2.20, 2.20-4.10及び4.45-4.60 (全30H, m), 5.95-6.23 (1H, m), 6.36-6.70 (3H, m), 6.80-7.50 (3H, m)。

【0808】実施例22の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.80-1.11, 1.15-2.20, 2.30-2.50, 2.50-4.20, 4.42-4.65及び4.95-5.15 (全25H, m), 6.00及び6.17 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.38-6.67及び6.67-7.40 (全6H, m)。

【0809】実施例23の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.13, 1.50-2.12, 2.12-2.35, 2.35-2.90, 2.90-3.30及び3.30-4.20 {全20H, m, 1.03 (t, $J=7.3\text{Hz}$)}, 6.55 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.3Hz), 6.63 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.12-7.45 (5H, m), 9.53 (1H, s)。

【0810】実施例25の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.40, 1.40-4.10及び4.40-4.60 (全31H, m), 6.12-6.20及び6.38-7.50 (全8H, m)。

【0811】実施例26の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.10, 1.45-2.20, 2.48-2.65及び2.80-4.61 {全17H, m, 1.03 (t, $J=7.3\text{Hz}$)}, 6.02-6.10及び6.35-7.48 (9H, m), 10.60-11.59 (1H, brs)。

【0812】実施例27の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.90-1.10, 1.55-2.20, 2.35-2.55, 2.6

2-3.60及び3.90-4.20 [全17H, m, 1.03 (t, J=7.2Hz)], 6.57 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz), 6.65 (1H, d, J=2.2Hz), 6.96-7.50 (6H, m), 7.65-7.78 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J=1.5Hz, 4.8Hz), 8.33 (1H, d, J=2.3Hz), 8.89 (1H, s)。

【0813】実施例28の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.90-1.10, 1.20-2.10, 2.20-2.40, 2.50-3.60及び3.90-4.20 [全23H, m, 1.03 (t, J=6.7Hz)], 6.57 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz), 6.65 (1H, d, J=2.2Hz), 6.76-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.08-7.38 (5H, m), 7.42 (1H, s)。

【0814】実施例30の化合物

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.94-2.25 (8H, m), 2.31-5.02 (20H, m), 5.99-7.56 [全7H, m, 6.11 (d, J=8.8Hz)], 11.04-11.60 (1H, brs)。

【0815】実施例31の化合物

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.92-2.27 [全11H, m, 1.28 (t, J=7.2Hz)], 2.32-5.00 (19H, m), 6.01-7.53 [全7H, m, 6.11 (d, J=8.8Hz)], 10.98-11.62 (1H, brs)。

【0816】実施例33の化合物

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.98-2.10 (8H, m), 2.37-3.76, 4.17-4.62及び4.78-4.99 (全20H, m), 6.10-7.55 [全6H, m, 6.17 (d, J=8.3Hz)], 11.15-11.58 (1H, brs)。

【0817】実施例34の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.59及び0.99 (各3H, 各d, J=6.5Hz, 2.6Hz), 1.08-1.33, 1.42-2.39及び2.40-4.09 (全18H, m), 6.08-7.41 (7H, m)。

【0818】実施例35の化合物

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.04-2.20 (14H, m), 2.39-3.84, 4.15-4.43及び4.80-5.02 (全17H, m), 6.05-7.55 (7H, m), 8.43-8.67 (1H, m), 9.85-10.23 (1H, m)。

【0819】実施例36の化合物

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.90-4.50 (30H, m), 6.01-7.50 (7H, m), 10.54-11.10 (1H, m)。

【0820】実施例37の化合物

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.99-2.22 (14H, m), 2.42-4.49 (20H, m), 5.98-7.39 (7H, m), 9.72-10.11 (1H, m)。

【0821】実施例42の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.16-2.40 (8H, m), 2.47-5.78 (11H, m), 5.95-7.69 (8H, m)。

【0822】実施例48の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.95-2.40, 2.80-3.40, 3.75-4.42及び5.20-5.45 (全26H, m), 5.95-6.19及び6.30-7.45 (全7H, m)。

【0823】実施例49の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.10-2.60, 2.80-4.00, 4.22-4.41及び5.03-5.20 [全30H, m, 2.32 (s), 1.95 (s)], 5.97-6.18 (1H, m), 6.26-7.45 (6H, m)。

【0824】実施例50

5-カルボキシメチル-2,3-ジヒドロ-1-(p-トルエンスルホニル)-1H-ベンゾアゼピン120g及び[(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]ルテニウム(II)アセテート[Ru(OCOCH₃)₂-(S)-BINAP]1.41gを脱気乾燥メタノール400mlに溶解し、水素圧が4気圧の雰囲気下、36時間攪拌した。反応終了後、メタノールを留去し、得られた残渣をトルエン2リットルに溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液にて抽出した。濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチル(2リットル×2回)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、(5R)-5-カルボキシメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン118gを得た。

【0825】白色固体

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ ppm: 1.26-2.00 (3H, br), 2.41 (3H, s), 2.52-2.80, 2.80-4.30 (全6H, m), 6.90-7.09 (1H, br), 7.09-7.33 (3H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 12.18 (1H, s)

光学純度: 76% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り
カラム; CHIRALPAK AD (ダイセル工業(株)製)

移動相；n-ヘキサン：エタノール：トリフルオロ酢酸
=900：100：3

検出器；UV_{254nm}

カラム；4.6mm×250mm

流速；1.0ml/分

保持時間；15分（R体），14分（S体）。

【0826】実施例51

（5R）-5-カルボキシメチル-1-（p-トルエン
スルホニル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
ベンゾアゼピン115.6gの乾燥ジクロロメタン70
0ml溶液へ、チオニルクロリド70ml及び1-メチ
ル-2-ピロリドン1mlを加え、還流下に3時間攪拌
した。この溶液を、氷冷下のイソプロピルアミン274
mlのジクロロメタン300ml溶液へ滴下した後、1
2時間攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、3N水
酸化ナトリウム水1リットルを加え、これを酢酸エチル
にて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで
乾燥後溶媒留去した。75%メタノール-水700ml
にて再結晶して、（5R）-5-イソプロピルアミノカル
ボニルメチル-1-（p-トルエンスルホニル）-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン
63.2gを得た。

【0827】mp131~133℃

〔α〕_D²⁵：-21.8°（C=0.5、エタノール）

光学純度：99%ee以上

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム；CHIRALCEL OD-R（ダイセル工業
（株）製）

移動相；アセトニトリル：0.5M-過塩素酸ナトリウ
ム水溶液=1：1

検出器；UV_{254nm}

カラム；4.6mm×250mm

流速；1.0ml/分

保持時間；11分（R体），10分（S体）。

【0828】実施例52

（5S）-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-
1-（p-トルエンスルホニル）-2,3,4,5-テ
トラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン1g、アニソール1
g及び濃硫酸2mlの混合物を、98~104℃（外
温）で3.5時間攪拌した。水60mlで希釈し、ジエ
チルエーテルで洗浄後、水層を水酸化ナトリウム水溶液
を用いてpH9~10とし、酢酸エチル100mlで2
回抽出した。酢酸エチル層を食塩水にて洗浄し、硫酸マ
グネシウムで乾燥後、溶媒を留去して630mgの油状
物を得た。これを、酢酸エチル-n-ヘキサン（1：1
5）を少量加えて結晶化させ、濾取し、酢酸エチル-n
-ヘキサンより、再結晶して、（5S）-5-イソプロ
ピルアミノカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラ
ヒドロ-1H-ベンゾアゼピン470mgを得た。

【0829】白色粉末状

mp91~92℃

〔α〕_D²⁵：+81.891°（C=1.005、エタ
ノール）

光学純度：99%ee以上

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム；CHIRALCEL OD-R（ダイセル工業
（株）製）

移動相；アセトニトリル：0.5M-過塩素酸ナトリウ
ム水溶液=35：65

検出器；UV_{254nm}

カラム；4.6mm×250mm

流速；1.0ml/分

保持時間；12分（R体），7分（S体）。

【0830】実施例53

2-クロロ-4-ピロリジル安息香酸1gに塩化チオニ
ル10mlを加え、N-メチルピロリドン1滴を加えて
1時間室温で攪拌した。続いてこのものを減圧下濃縮
し、濃縮物をトルエン10mlに溶かして再度減圧下濃
縮し、2-クロロ-4-ピロリジニル安息香酸クロリド
（酸クロリド）を淡黄色粉末物として得た。次いで（5
R）-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-2,
3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン1g
をジクロロメタン20mlに溶かし、ピリジン1.64
mlを加えて攪拌したものの中へ、上記の酸クロリドを
ジクロロメタン5mlに溶かしたものを室温で滴下し
た。1時間攪拌した後、1N-水酸化ナトリウム水溶液
10mlを加えて30分攪拌し、酢酸エチル20mlを
加えて抽出し、炭酸ナトリウムで乾燥後、アセトニトリ
ルで結晶化させ、アセトン-n-ヘキサンにて再結晶し
て、（5R）-5-イソプロピルアミノカルボニルメチ
ル-1-〔4-（1-ピロリジニル）-2-クロロベン
ゾイル〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベン
ゾアゼピン0.45gを得た。

【0831】mp183~184℃

白色粉末状

〔α〕_D²⁰：-144°（C=0.5、エタノール）

光学純度：99%ee以上

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム；CHIRALCEL OD-R（ダイセル工業
（株）製）

移動相；n-ヘキサン：エタノール=9：1

検出器；UV_{254nm}

カラム；4.6mm×250mm

流速；1.0ml/分

保持時間；9分（R体），12分（S体）。

【0832】実施例54

（5R）-5-（（R）-2-ヘプチルオキシカルボニ
ルメチル）-1-〔4-（1-ピロリジニル）-2-ク
ロロベンゾイル〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1
H-ベンゾアゼピン33gのメタノール500ml懸濁

液に、5N-水酸化ナトリウム水溶液25.8mlを加え、40～50℃にて2時間、加熱撹拌した。更に、5N-水酸化ナトリウム水溶液を15ml追加し、50℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を塩酸性とし、メタノールを留去した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、酢酸エチルを留去した。酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化後、ジエチルエーテル-n-ヘキサンにて洗浄して、(5R)-5-カルボキシメチル-1-[4-(1-ピロリジル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン21.1gを得た。

【0833】mp 191～192℃

白色粉末状

$[\alpha]_D^{22}$: -281.2° (C=0.5, エタノール)

光学純度: 99% ee 以上

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OD-R (ダイセル工業(株)製)

移動相; アセトニトリル: 0.5M-過塩素酸ナトリウム水溶液 (pH=2) = 45:55

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×250mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 20分 (R体), 17分 (S体)。

【0834】実施例55

(5R)-5-カルボキシメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン21gのジメチルホルムアミド400ml溶液に、室温下、イソプロピルアミン21.7ml及びシアノリン酸ジエチル10gを加えて、室温にて2時間撹拌した。反応液に水、酢酸エチル:n-ヘキサン=10:1を加え、2回抽出した。有機層を5%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチル-n-ヘキサンを減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン:メタノール:水酸化アンモニウム=1000:5:0.2→1000:15:0.5)にて精製後、アセトン-n-ヘキサンにて再結晶して、(5R)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン12.5gを得た。

【0835】mp 183～184℃

白色粉末状

$[\alpha]_D^{20}$: -144° (C=0.5, エタノール)

光学純度: 99% ee 以上

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OD-R (ダイセル工業(株)製)

移動相; n-ヘキサン:エタノール=9:1

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×250mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 9分 (R体), 12分 (S体)。

【0836】実施例56

(5R)-5-シアノメチル-1-(p-トルエンシルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン102mg、水酸化カリウム84mg及びエチレングリコール2mlの混合物を170～175℃にて6時間加熱撹拌した。反応液を濃塩酸にて酸性とし、酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開液; ジクロロメタン:メタノール=9:1)にて精製して、(5R)-5-カルボキシメチル-1-(p-トルエンシルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン108mgを得た。

【0837】白色不定形

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ ppm; 1.26-2.00 (3H, br), 2.41 (3H, s), 2.52-2.80, 2.80-4.30 (全6H, br), 6.90-7.09 (1H, br), 7.09-7.33 (3H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 12.18 (1H, s)

$[\alpha]_D^{25}$: +2.8° (C=0.5, メタノール)

光学純度: 96.8% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OJ (ダイセル工業(株)製)

移動相; n-ヘキサン:エタノール:トリフルオロ酢酸=800:200:3

検出器; UV_{254nm}

チャートスピード; 1mm/分

保持時間; 8.1分 (R体), 9.9分 (S体)。

【0838】実施例57

適当な出発原料を用い、実施例56と同様にして(5S)-5-カルボキシメチル-1-(p-トルエンシルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを得た。

【0839】白色不定形

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ ppm; 1.26-2.00 (3H, br), 2.41 (3H, s), 2.52-2.80, 2.80-4.30 (全6H, br), 6.90-7.09 (1H, br), 7.09-7.33 (3H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 12.18 (1H, s)

$[\alpha]_D^{25}$: -2.4° ($C=0.5$, メタノール)

光学純度: 95.4% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OJ (ダイセル工業(株)製)

移動相; n-ヘキサン: エタノール: トリフルオロ酢酸 = 800:200:3

検出器; UV_{254nm}

チャートスピード; 1mm/分

保持時間; 8.1分 (R体), 9.9分 (S体)。

【0840】実施例58

(5S)-5-メトキシカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホン)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 0.20g、5%水酸化ナトリウム水溶液10ml及びメタノール10mlの混合物を80℃にて3時間加熱攪拌した。反応液に氷を加え、更に濃塩酸を加え酸性とし、ジクロロメタンにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、(5S)-5-カルボキシメチル-1-(p-トルエンスルホン)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 0.19gを得た。

【0841】白色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250MHz) δ ppm; 1.26-2.00 (3H, br), 2.41 (3H, s), 2.52-2.80, 2.80-4.30 (全6H, br), 6.90-7.09 (1H, br), 7.09-7.33 (3H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 12.18 (1H, s)。

【0842】実施例59

適当な出発原料を用い、実施例58と同様にして前記実施例56の化合物を得た。

【0843】実施例60

適当な出発原料を用い、実施例54と同様にして以下の化合物を得た。

【0844】(5S)-5-カルボキシメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン

mp 191~192℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)

無色粉末状

$[\alpha]_D^{24}$: $+283.5^\circ$ ($C=0.6$, エタノール)

光学純度: 99% ee以上

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OD-R (ダイセル工業(株)製)

移動相; n-ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン = 900:100:1

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×250mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 20分 (R体), 16分 (S体)。

【0845】実施例61

適当な出発原料を用い、実施例55と同様にして以下の化合物を得た。

【0846】(5S)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-[4-(1-ピロリジニル)-2-クロロベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン

mp 182.5~184.5℃ (酢酸エチルより再結晶)

白色粉末状

$[\alpha]_D^{24}$: $+144.27^\circ$ ($C=0.515$, エタノール)

光学純度: 99.8% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OD-R (ダイセル工業(株)製)

移動相; n-ヘキサン: エタノール = 9:1

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×250mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 9分 (R体), 12分 (S体)。

【0847】実施例62

適当な出発原料を用い、実施例51と同様にして以下の化合物を得た。

【0848】(5S)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホン)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン

mp 131~133℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)

白色粉末状

$[\alpha]_D^{25}$: $+21.2^\circ$ ($C=0.5$, エタノール)

光学純度: 99% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OD-R (ダイセル工業(株)製)

移動相; アセトニトリル: 0.5M-過塩素酸ナトリウム水溶液 = 1:1

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×250mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 11分 (R体), 10分 (S体)。

【0849】実施例63

適当な出発原料を用い、実施例52と同様にして以下の化合物を得た。

【0850】(5R)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベ

ンゾアゼピン

mp 89.5~91℃

白色粉末状

$[\alpha]_D^{26} : -85.00^\circ$ (C=0.52, エタノール)

光学純度: 99.8% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OD-R (ダイセル工業(株)製)

移動相; アセトニトリル: 0.5M-過塩素酸ナトリウム水溶液=35:65

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×250mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 12分(R体), 7分(S体)。

【0851】実施例64

5-イソプロピルアミノカルボニルメチリデン-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン(トランス体) 473mg及び[(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]ルテニウム(I)アセテート10mgを脱気乾燥メタノール9.5mlに溶解し、水素圧が5気圧の雰囲気下、48時間攪拌還元した。溶媒を留去して(5R)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン366mgを得た。

【0852】mp 131~133℃

白色粉末状(酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)

$[\alpha]_D^{25} : -20.8^\circ$ (C=1, エタノール)

光学純度: 85.6% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; CHIRALCEL OD-R (ダイセル工業(株)製)

移動相; アセトニトリル: 0.5M-過塩素酸ナトリウム水溶液=1:1

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×250mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 11分(R体), 10分(S体)。

【0853】実施例65

5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを用い、実施例64と同様にして還元して、(5R)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン371mgを得た。

【0854】mp 131~133℃

白色粉末状(酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)

$[\alpha]_D^{25} : -20.0^\circ$ (C=1, エタノール)

光学純度: 86.8% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; ULTRON ES-OVM (信和化工(株)製)

移動相; アセトニトリル: 20mM-リン酸水素カリウム水溶液=15:85

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×150mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 12分(R体), 6分(S体)。

【0855】実施例66

5-イソプロピルアミノカルボニルメチリデン-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン(シス体)を用い、実施例64と同様にして還元して、(5R)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-1-(p-トルエンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン30mgを得た。

【0856】mp 131~133℃

白色粉末状(酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶)

$[\alpha]_D^{25} : -1.17^\circ$ (C=1, エタノール)

光学純度: 9% ee

光学純度測定のためのHPLC分析条件は以下の通り

カラム; ULTRON ES-OVM (信和化工(株)製)

移動相; アセトニトリル: 20mM-リン酸水素カリウム水溶液=15:85

検出器; UV_{254nm}

カラム; 4.6mm×150mm

流速; 1.0ml/分

保持時間; 12分(R体), 6分(S体)。

【0857】薬理試験

ヒトV₂受容体をコードする遺伝子を、ヒト子宮頸癌由来のHeLa細胞に導入し、安定してヒトV₂受容体を発現している細胞(V₂-HeLa)を用いて、供試化合物によるcAMPの産生量を指標に、アゴニスト活性を測定した。

【0858】予め1mM IBMX (イソブチルメチルキサンチン)及び0.3% BSA (牛血清アルブミン)を含有する10mMヘブスによりpH7.4に調製したDMEM溶液(ダルベッコ変法イーグル培地)を準備した。継代培養されたV₂-HeLaを24ウエルの皿に培養した。培養2~3日後に、氷冷した生理的リン酸緩衝液(PBS)にて2回洗浄後、これに上記で準備したDMEM溶液200μl及び50μlの供試化合物(実施例30で得られた化合物)を含むDMEM溶液を加え、37℃で10分間反応させた。また供試化合物を添加しない場合は、上記DMEM溶液200μlの代わりにDMEM溶液250μlを用い、37℃で10分間反応させた。反応終了後、反応液を吸引除去し、氷冷した

PBSにて1回洗浄し、更に0.1N塩酸水溶液500
 μ lにて細胞からcAMPを抽出し、測定まで-20℃
 にて凍結保存した。cAMPは、ヤマサ社製cAMPキ
 ャットにて測定した。供試化合物を添加していない上記D
 MEM溶液のみを使用したときのcAMP量を基準(1

00%)として、供試化合物を添加したときのcAMP
 量を求め、増加率を算出した。結果を表15に示す。

【0859】

【表15】

供 試 化 合 物	濃 度 (モル濃度)	増 加 率 (%)
実施例30の化合物	1×10^{-6}	419

フロントページの続き

(72)発明者 棚田 喜久
 徳島県鳴門市撫養町斉田字東発19番地の
 3
 (72)発明者 栗村 宗明
 徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜252番
 地
 (72)発明者 森田 清司
 徳島県徳島市北田宮2丁目7番39-210
 号
 (72)発明者 内多 稔
 徳島県小松島市大林町字本村11番地
 (72)発明者 森 豊樹
 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の西101番
 地の8
 (72)発明者 富永 道明
 徳島県板野郡上板町高磯310番地の6

(72)発明者 藪内 洋一
 徳島県徳島市川内町大松900番地の25
 (56)参考文献 特開 平4-321669(JP,A)
 特開 平5-132466(JP,A)
 特開 平6-92854(JP,A)
 特開 平6-211800(JP,A)
 特開 平8-301848(JP,A)
 (58)調査した分野(Int.Cl.⁶, DB名)
 A61K 31/55 AER
 C07D 223/16
 C07D 401/12 223
 C07D 403/12 223
 C07D 417/12 223
 CA(STM)

BEST AVAILABLE COPY